HOMOCHIRALE 1,2-DIOL-DERIVATE AUS (R)-2,3-0-ISOPROPYLIDENGLYCERINALDEHYD ANWENDUNG IN DER SYNTHESE VON BREVICOMIN, MUSCARIN UND (R)-AMINOSÄUREN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Chemie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Alfred Angermann
aus München

1986

UNIV.
LINCOLN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0005

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

HOMOCHIRALE 1,2-DIOL-DERIVATE AUS (R)-2,3-O-ISOPROPYLIDENGLYCERINALDEHYD ANWENDUNG IN DER SYNTHESE VON BREVICOMIN, MUSCARIN UND (R)-AMINOSÄUREN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des Fachbereichs Chemie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Alfred Angermann

aus München

1986

1. Gutachter: Prof. Dr. J. Mulzer

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Kurreck

Tag der Disputation: 23.10.86

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Johann Mulzer

an den Instituten für Organische Chemie der Universität Düsseldorf (Januar 1983 bis März 1984) und der Freien Universität Berlin (April 1984 bis Februar 1986) angefertigt.

Meinem hochverehrten Lehrer bin ich für seine freundliche Unterstützung, ständige Gesprächsbereitschaft und großzügige persönliche Förderung in aufrichtiger Dankbarkeit verbunden.

Herrn Dipl. Ing. W. Münch möchte ich für die kompetente Einweisung in die HPLC-Technik und vor allem für seine kameradschaftliche Mithilfe bei konkreten Trennprobleme ganz herzlich danken. Frau D. Koschel half zeitweilig bei der Durchführung der Experimente tatkräftig mit.

Ich bedanke mich ebenfalls bei den Herren G. Schlichthörl, B. Schubert, C. Seilz und A. Zweck, die sich im Rahmen des Fortgeschrittenen-Praktikums an dieser Arbeit beteiligten.

Frl. E. Dadschinski sowie die Herren A. Hentzschel und A. Walz standen mir im Verlauf ihrer Ausbildung zum Chemielaboranten mit großem Ehrgeiz zur Seite.

Aufrichtig verbunden bin ich auch Frau M. Brauer, Frau M. Franke sowie allen anderen Damen und Herren in Serviceabteilungen und Materialverwaltung für ihre unkomplizierte Hilfsbereitschaft.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen für gute Zusammenarbeit und unzählige anregende Diskussionen herzlich bedanken.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....1

2. Synthese von Isopropylidenglycerinaldehyd.....6
2.1 1:2,5:6-Diaceton-D-mannit 9.....6
2.2 (R)-2,3-O-Isopropylidenglycerinaldehyd.10.....7
2.3 Racemischer Isopropylidenglycerinaldehyd rac-10.....8

3. Die Addition von Metallorganylen an (R)-Glycerin=
aldehyd.....9
3.1 Diastereoselektivität verschiedener Metallorganyle..10
3.1.1 Organolithium- und Grignardverbindungen.....10
3.1.2 Organotitanverbindungen.....10
3.1.3 Chrom- und Zinkorganyle.....11
3.2 Ergebnisse anderer Autoren.....14
3.3 Diskussion der Diastereoselektivität bei der Addi=
tion an 10: Felkin-Anh vs. Chelat-Übergangs=
zustand.....18
3.4 Trennung und Identifizierung von 11 und 12.....21
3.5 Enantiomerenreinheit von 11a, b und c..... .25

4. Konfigurationszuordnung bei 11 und 12 durch Abbau
in literaturbekannte Verbindungen..... .28
4.1 Optisch aktive α-Benzyloxyaldehyde..... .28
4.2 Reduktion von 28..... .31
4.3 Oxidation zu α-Benzyloxycarbonsäuren..... .32

5. exo- und endo-Brevicomin.....33
5.1 Struktur und entomologische Erkenntnisse.....33
5.2 Literatursynthesen für optisch aktive Brevicomin-Isomere.....36
5.2.1 exo-Brevicomin.....36
5.2.1.1 Typ A: "Chiral-Pool"-Synthesen aus Weinsäure und D-Glucose.....38
5.2.1.2 Typ B: Konnektiver Aufbau der chiralen Diol-Einheit.40
5.2.1.3 Typ C: Chiralitätstransfer auf achirale Substrate...41
5.2.2 (+)- und (-)-endo-Brevicomin.....43

6. Stereokontrollierte Synthese von endo- und exo-Brevicomin aus (R)-Isopropylidenglycerinaldehyd.....46
6.1 Grundgedanke und Motiv.....46
6.2 Retrosynthetische Betrachtungen.....48
6.3 Herstellung substituierter 1,2-Diole als Schlüssel=verbindungen für die Synthese von endo- und exo-Brevicomin.....51
6.3.1 52a und 54a aus 11e/12e bzw. 11b/12b.....51
6.3.2 Mitsunobu-Inversion von 52a und 54a.....54
6.4 Enantiomerenreinheit der dargestellten 1,2-Diol-Derivate.....56
6.4.1 Genaue Untersuchung der Tosylierungs-Reaktion.....57
6.4.2 Umsetzung der Tosylate mit Basen.....62
6.4.2.1 Primäre und sekundäre Monotosylate.....62
6.4.2.2 Ditosylate (69 und 70).....63
6.4.3 Konsequenzen für die Enantiomerenreinheit der her=gestellten 1,2-Diol-Derivate.....63

6.4.4 Mosher-Analysen und Drehwertvergleich.....66
6.5 (+)- und (-)-endo-Brevicomin aus 52a und 54a.....71
6.5.1 (-)-35 aus 52a.....71
6.5.2 (+)-35 aus 54a.....72
6.5.3 (-)-1 aus 55b.....73
6.5.4 (-)-1 aus 56c; (+)-1 aus 60b.....74
6.6 Analytik von 1 und 35.....76
6.6.1 Unterscheidung von 1 und 35 im ^{1}H-NMR und ^{13}C-NMR...76
6.6.2 HPLC.....79
6.6.3 Ausbeuten, Drehwertvergleich und Enantiomerenreinheit.....80

7. L(+)-Muscarin.....82
7.1 Struktur und Vorkommen.....82
7.2 Physiologische Eigenschaften.....83
7.3 Enantioselektive Literatursynthesen.....85
7.3.1 Aus L-Arabinose über L-Chitarsäure.....85
7.3.2 Aus L-Arabinose über 2-Desoxy-L-ribose.....86
7.3.3 Aus D-Mannit.....88

8. Synthese von L(+)-Muscarin aus 10.....89
8.1 Cyclisierung von γ,δ-ungesättigten Alkoxyverbindungen mit Iod.....89
8.2 Darstellung von homochiralem 99 aus 10.....91
8.3 Umwandlung von 99 in L(+)-2.....94
8.4 Herstellung von ent-103 aus D-Glucose.....99
8.5 Vergleich mit Literatursynthesen.....103

UNIV. LEIPZIG

9. Synthese von D-Aminosäuren und N-Phtaloyl-geschützten D-Aminoaldehyden aus (R)-Glycerinaldehyd.....104

9.1 Synthetische Bedeutung und Darstellungsmethoden....104

9.1.1 D-Aminosäuren.....104

9.1.2 N-geschützte α-Aminoaldehyde.....107

9.2 Herstellung der Phthalimido-Derivate 124 und 125 aus den Organometalladdukten 11 und 12.....109

9.3 Umwandlung von 124 in D-α-Aminosäuren.....114

9.3.1 Acetonidspaltung.....115

9.3.2 (R)-α-Phthalimidoaldehyde.....116

9.3.3 D-Amino- und Phthalimidocarbonsäuren.....116

9.3.3.1 Alanin, Aminobuttersäure, Allylglycin und Norvalin.116

9.3.3.2 D-Vinylglycin.....117

10. Herstellung weiterer chiraler Bausteine.....120

10.1 Funktionalisierung von 24e.....120

10.2 Chirale Epoxyalkohole.....121

10.3 Chirale Aminoglutarsäure-Äquivalente.....122

Experimenteller Teil

11. Allgemeines.....124

11.1 Physikalische Meßgeräte.....124

11.2 Präparative Methodik, Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln und Ausgangsmaterialien.....124

11.2.1 Lösungsmittel.....125

11.2.2 Chemikalien und Organometalle.....125

11.3 Chromatographische Verfahren.....126

12. Synthese von Ausgangsmaterialien, Routinevorschriften.....127
12.1 1:2,5:6-Diaceton-D-mannit.....127
12.2 (R)-2,3-O-Isopropylidenglycerinaldehyd.....128
12.3 1:2,5:6-Diacetonsorbit (16) und rac-10.....129
12.4 1:2,5:6-Di-O-isopropyliden-α-D-glucofuranose (Diacetonglucose 38).....130
12.5 Allgemeine Vorschrift zur Benzylierung von Alkoholen.....130
12.6 Abspaltung von Isopropylidengruppen.....131
12.7 Criegee-Spaltungen.....131
12.8 Mitsunobu-Inversionen.....132
12.9 Acylierungen.....132
12.10 Mosher-Analysen.....132
12.11 Chromsäure-Oxidation von Aldehyden.....133

13. Umsetzung von 10 mit Metallorganylen..... 134
13.1 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropylidenbutan-1,2,3-triol (11a und 12a).....134
13.2 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropylidenpentan-1,2,3-triol (11b und 12b).....138
13.3 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropylidenheptan-1,2,3-triol (11c und 12c).....141
13.3.1 Durch Addition von n-Butyltitantriisopropanolat...141
13.3.2 Durch Addition von n-Butyllithium und n-Butylmagnesiumbromid.....142

13.4 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropyliden=
pent-4-en-1,2,3-triol (11d und 12d).....143
13.5 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropyliden=
hex-5-en-1,2,3-triol (11e und 12e).....144
13.5.1 Aus Diallylzink.....144
13.5.2 Aus Allylmagnesiumbromid.....147
13.5.3 Aus Allylmagnesiumchlorid unter Zusatz von
Zinkbromid.....147
13.5.4 Aus Allyltitantriisopropanolat.....147
13.5.5. Aus $CrCl_3$, $LiAlH_4$ und Allylbromid.....148
13.6 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropyliden-
3-phenyl-1,2,3-triol (11f und 12f).....150
13.6.1 Aus Phenyltitantriisopropanolat.....150
13.6.2 Aus Phenylmagnesiumbromid und Phenyllithium.....151
13.6.3 Aus Diphenylzink.....151
13.7 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropyliden=
hexan-1,2,3-triol (11g und 12g) aus 11e/12e.....152

14. Umwandlung und Abbau von 11 und 12.....153
14.1 Herstellung der Benzylether 24/25 und der Diole
26/27.....153
14.2 Herstellung von chiralen α-Benzyloxyaldehyden;
Konfigurationszuordnung durch Umwandlung in lite=
raturbekannte Verbindungen.....164

15. Synthese von endo-Brevicomin (35).....173
15.1 (+)-endo-Brevicomin {(+)-35}.....173
15.2 (-)-endo-Brevicomin {(-)-35}.....185

16. Synthese von (-)-exo-Brevicomin {(-)-1}.....201

16.1 Aus 54a über 56a.....201

16.2 Aus 52a über 55b.....207

17. Experimente mit 53b und den Ditosylaten 69/70.....212

17.1 (2R,3S)-1,2-Epoxypentan-3-ol (139b).....212

17.2 Payne-Umlagerung: (2S,3S)-2,3-Epoxypentanol.(142).213

17.3 (2R,3R)-1,2-Epoxy-3-(p-nitrobenzoyloxy)-pentan (141).....213

17.4 (2R,3S)-3-Benzyloxy-1-methoxypentan-2-ol (140)....214

17.5 (2R,3S)-3-Benzyloxy-1,2-ditosyloxypentan (69b), (2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-Di-O-tosyl=hex-5-en-1,2-diol (69e und 70e).....216

17.6 Reaktion von 69/70 mit Basen: (3S)-3-Benzyloxy=pentan-2-on (71b); (3S)- und (3R)-3-Benzyloxy=hex-5-en-2-on (71e/72e).....217

18. Synthese von L(+)-Muscarin.....218

19. Synthese von (2S,3R)-3-(2',6'-Dichlorbenzyloxy)-butan-1,2-diol (ent-103) aus Diacetonglucose (38) 235

19.1 Umwandlung von 38 in 112.....235

19.2 Spaltung von 112 mit Organometallen.....238

19.3 Abbau von 113a zu ent-103.....241

20. Herstellung von D-Aminosäuren aus 11/12.....245

20.1 D-Alanin.....245

20.2 D-2-Aminobuttersäure.....249

20.3 D-Norvalin.....253

20.4 D-Allylglycin.....258

20.5 D-Vinylglycin.....263

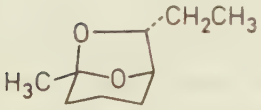
21. Herstellung chiraler Derivate der 3-Aminoglutar=
säure.....275

Zusammenfassung.....282

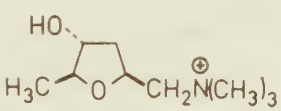
Literaturverzeichnis.....287

1. Einleitung

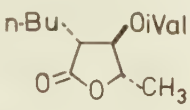
Das chirale 1,2-Di-O-Strukturelement ist in allen seinen vier möglichen isomeren Formen in der Natur sehr weit verbreitet[1]. Man findet es nicht nur per definitionem in den Kohlenhydraten, sondern zudem in so unterschiedlichen Stoffklassen wie Pheromonen (z. B. Brevicomin 1[2]), Toxinen (z. B. Muscarin 2[3]), Antibiotica (z. B. Blastmycinon 3[4]), Fungiziden (z. B. Canadensolid 4[5]) oder Leukotrienen (z.B. Leukotrien A_4 5[6]).



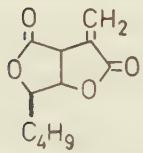
(+)1



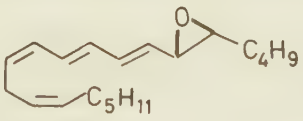
L(+)2



3



4



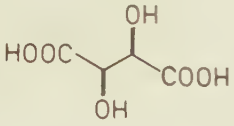
5

Zur asymmetrischen Synthese solcher 1,2-Di-O-Verbindungen bietet sich die titanat-tartrat-katalysierte Epoxydierung von C=C-Doppelbindungen nach Sharpless[7] an. Dieses Verfahren, obwohl in den letzten Jahren ungeheuer populär geworden, besitzt ne=

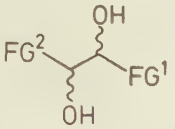
ben unbestreitbaren Vorzügen (Einfachheit und hohe Enantiomerenüberschüsse) gewichtige Nachteile: es ist nur auf Allylalkohole anwendbar und liefert beträchtliche Titanoxid- und Tartratschlacken, die die Aufarbeitung komplizieren. Auch die OsO_4-Hydroxylierung prochiraler C=C-Doppelbindungen läßt sich asymmetrisch induzieren; allerdings ist diese Methode auf α,β-Enone beschränkt und bisher selten angewandt worden[8].

Aus diesem Grund sind 1,2-Di-O-Verbindungen vom Typ 1 - 5 häufig durch ex-chiral-pool-Synthesen gewonnen worden, wobei sich Monosaccharide als Startmaterialien geradezu anbieten. So wurden etwa 1[9] und 4[5] aus D-Glucose, 2 aus L-Arabinose[10] synthetisiert. Die Vorteile dieser, vor allem durch Arbeiten von Fraser-Reid[11] und Hanessian[12] bekannt gewordenen "chiral-pool"-Strategie liegen in erster Linie in der genau definierten relativen und absoluten Konfiguration sowie der optischen Reinheit der vorgegebenen, bereits mit Hydroxylgruppen substituierten Chiralitätszentren. Gleichzeitig bereitet jedoch das Überangebot an OH-substituierten Kohlenstoffatomen mitunter erhebliche Differenzierungsprobleme, die oft zu langwierigen Sequenzen mit umständlichen Schutzgruppenoperationen zwingen. Unabhängig davon erscheint aber auch die Zerstörung von bereits vorhandenen Chiralitätszentren grundsätzlich unelegant. In Erkenntnis dieses Mangels hat man sich schon frühzeitig auf die (R,R)-Weinsäure 6 als Ausgangsmaterial besonnen. Diese enthält zwar nur noch zwei Chiralitätszentren, ist aber aus anderen Gründen nicht das ideale chirale Templat. Infolge der C_2-symmetrischen Struktur ist es gewöhnlich nicht einfach,

selektiv nur eine der beiden gleichwertigen OH- bzw. CO_2H-Funktionen umzusetzen[13]. Weinsäure steht allerdings in beiden enantiomeren Formen zur Verfügung, wenn auch die unnatürliche (S,S)-Form wesenlich teurer als das natürliche Enantiomere ist.



6



7

Auf der Suche nach einem synthetischen Äquivalent für die 1,2-Diol-Struktur erschienen uns Verbindungen des allgemeinen Typs 7 optimal, die die folgenden Bedingungen erfüllen müssen:

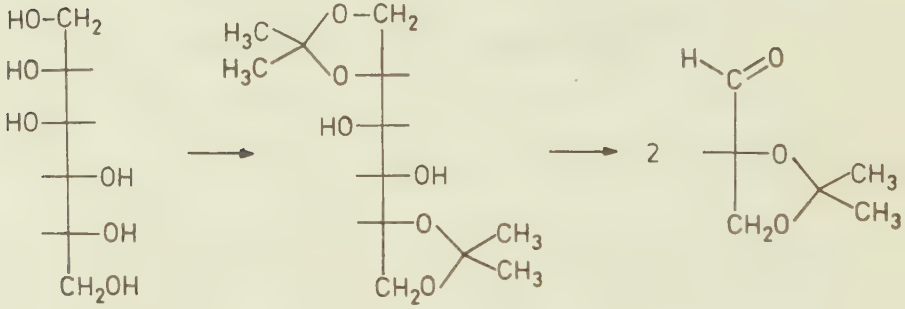
- Die beiden Hydroxylgruppen sollten chemisch leicht differenzierbar sein, entweder dadurch, daß eine OH-Gruppe frei, die andere geschützt vorliegt, oder beide unterschiedliche Schutzgruppen tragen.

- Auf beiden Seiten des zentralen Diol-Elements müssen sich differenzierbare funktionelle Einheiten befinden, die unter Umständen auch zur Kettenverlängerung geeignet sind.

- Erythro- und threo-7 müssen sich -in für Naturstoffsynthesen angebrachten Mengen- aus wohlfeilen "chiral-pool"-Materialien herstellen lassen.

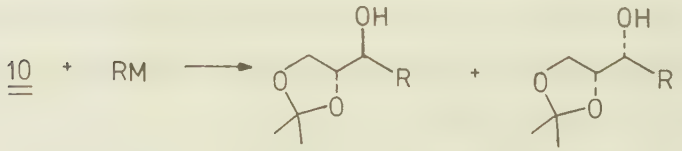
In der vorliegenden Arbeit wurde D-Mannit 8 als chirales Start-

material verwendet und nach H.O.L. Fischer[14,15] über sein 1:2,5:6-Diisopropylidenketal 9 in (R)-2,3-O-isopropyliden-glycerinaldehyd 10 überführt.



8 9 10

Durch Addition von geeigneten organometallischen Reagenzien an 10 ließ sich die angestrebte Diol-Einheit fixieren. 11 und 12 entsprechen der Struktur 7.



10 + RM → 11 + 12

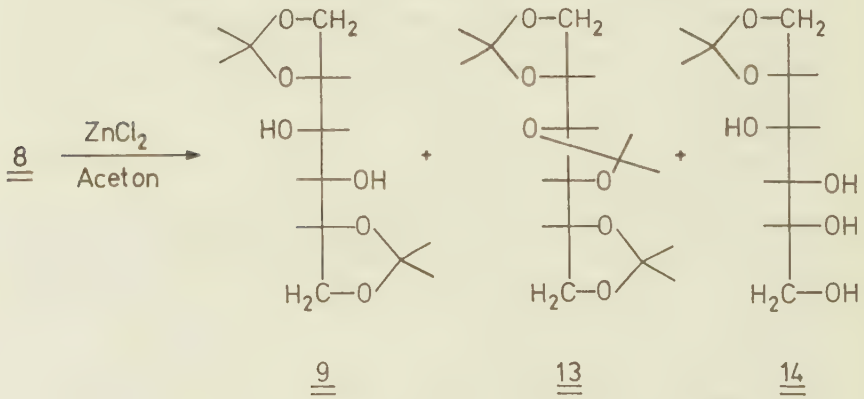
Obwohl 10 bereits in einer ganzen Reihe von Naturstoffsynthe=sen als chirales Edukt diente[16,17], lag bisher nur wenig Mate=rial über den steuernden Einfluß der Isopropyliden-Gruppierung in 10 bei Organometalladditionen vor. Aus diesem Grund wurde zunächst die Diastereoselektivität einiger nucleophiler Reagen=zien untersucht. Die Konfiguration der Produkte 11 und 12 konnte durch chemischen Abbau zugeordnet werden.

Um die vielseitige Anwendbarkeit von 11 bzw. 12 als chirale 1,2-Diol-Bausteine in der Naturstoffsynthese zu demonstrieren, wurden daraus die Stereoisomeren des Borkenkäferpheromons Brevicomin (1) sowie das als toxischer Wirkstoff des Flie=genpilzes (Amanita muscaria) bekannte Alkaloid L(+)-Muscarin (2) synthetisiert. Zudem gelangten wir durch $OH \rightarrow NH_2$-S_N2-Substitution in 11 (12) zu einer allgemeinen Methode für die Herstellung von D-Aminosäuren und deren geschützten Vor=stufen.

2. Synthese von Isopropylidenglycerinaldehyd

2.1 1:2,5:6-Diaceton-D-mannit (9)

Aus D-Mannit (8) entsteht nach Reaktion mit Aceton und was=serfreiem Zinkchlorid (schwache Lewis-Säure) bevorzugt das 1:2,5:6-Ketal 9. Daneben bilden sich etwa 10 bis 20% Tri=acetonmannit 13 und Monoketale wie z.B. 14. Die Abtrennung bereitet jedoch keine Schwierigkeiten, da 14 durch Schütteln mit Wasser entfernt werden kann und 13 nach Soxhlet-Extrak=tion mit Ligroin in Lösung bleibt, während 9 in Form farb=loser Nadeln nahezu vollständig auskristallisiert.

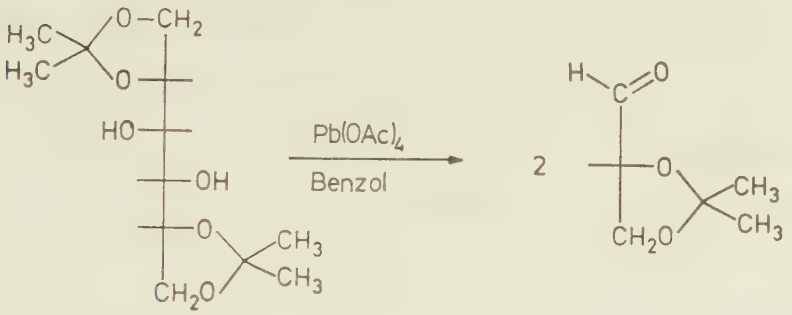


9 13 14

Eine geringfügige Abwandlung der Originalvorschrift[14,15] er=laubt die bequeme Herstellung von 9 in Mengen zwischen 700 und 900 g in einer Gesamtausbeute zwischen 60 und 70%.

2.2 (R)-2,3-O-Isopropylidenglycerinaldehyd (10)[14,15]

Die Spaltung von 9 mit Bleitetraacetat in wasserfreiem Benzol liefert unter Verdoppelung der Molarität den geschützten (R)-Glycerinaldehyd 10, als farbloses, viskoses Öl von charakteristisch stechendem Geruch.



9 10

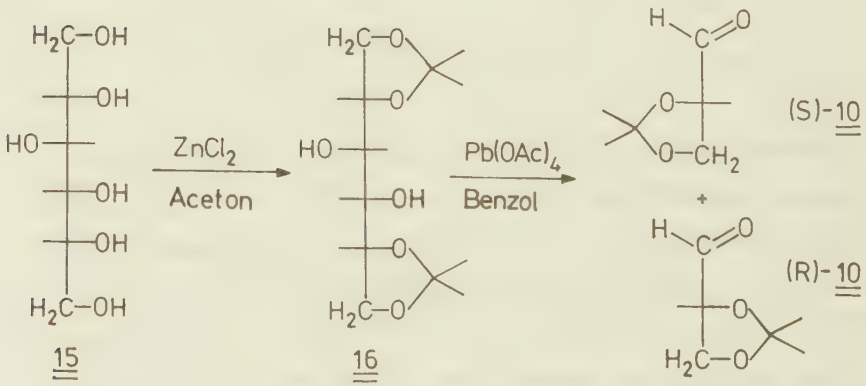
10 ist im Wasserstrahlvakuum relativ flüchtig und neigt zur Polymerisation. Eine sichere Reinisolation ist deshalb nur bei genauer Einhaltung der Aufarbeitungsvorschrift gewährleistet. Die bei der Spaltung entstehenden Bleisalze werden durch Filtration und mehrmaliger Ausfällung in Ether, die Essigsäure durch Verrühren mit wasserfreiem Kaliumcarbonat entfernt. Auf die verlustreiche Destillation wurde nach Möglichkeit verzichtet.

Nach zweiwöchiger Aufbewahrung einer etherischen Lösung von 10 bei -30 °C war zwar kein Rückgang des Drehwertes festzustellen, dennoch ist die Gefahr der Racemisierung -besonders

bei verunreinigten Proben- nicht ganz auszuschließen. 10 wur= de deshalb stets frisch bereitet und sofort umgesetzt.
In einem Ansatz wurden maximal 65 g 9 gespalten und daraus zwischen 40 und 50 g 10 gewonnen.

2.3 Racemischer Isopropylidenglycerinaldehyd[18]

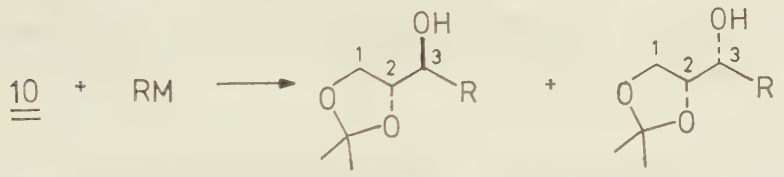
Als Vergleichssubstanz zur Bestimmung der optischen Reinheit der Addukte 11 und 12 wurde ±10 benötigt. Dieses ließ sich durch analoge Ketalisierung von D-Sorbit (15) zu 1,2,5,6-Di= acetonsorbit (16) und Glykolspaltung herstellen.



Da bei der Umsetzung von 15 allerdings die möglichen Nebenpro= dukte in größerer Menge entstehen als bei der Herstellung von 9, bereitet auch dessen Isolation größere Schwierigkeiten; die Reinausbeute an 16 betägt nur etwa 10%.

3. Die Addition von Metallorganylen an (R)-Glycerinaldehyd

Bei der Reaktion von 10 mit Organometallen können die beiden diastereomeren Alkohole 11 (mit S-Konfiguration am neu entstandenem Chiralitätszentrum C-3) und 12 (R-Konfiguration an C-3) entstehen. Zur Konfigurationsbezeichnung wurden die eindeutigen[19] Deskriptoren "anti" (erythro) für 11 und "syn" (threo) für 12 verwendet.



11 12

anti (erythro) syn (threo)

11,12	R
a	Methyl
b	Ethyl
c	n-Butyl
d	Vinyl
e	Allyl
f	Phenyl

Zu Beginn dieser Arbeit lag über den stereochemischen Verlauf bei Additionen an 10 nur dürftiges Material vor. Die meist in älterer Literatur beschriebenen Reaktionen verliefen entweder mit unbefriedigender Selektivität[20-24], betrafen spezielle

organische Reste, die für die von uns anvisierten Naturstoff=synthesen nicht geeignet waren[25], oder die Autoren hatten die Produkte konfigurativ nicht eindeutig zugeordnet[21a,24]. Mitunter fanden sich auch widersprüchliche Ergebnisse[22,23]. Mit dem Ziel, möglichst hohe Diastereoselektivitäten bei gleich=zeitiger synthetischer Praktikabilität (i. e. Ansätze auch in größerem Maßstab) zu erreichen, untersuchte ich die Produkt=steuerung einiger Organometalle bei der Reaktion mit 10 für die Reste Methyl, Ethyl, n-Butyl, Allyl und Phenyl. Die Zuord=nung von 11 bzw. 12 erfolgte durch Abbau zu literaturbekannten Derivaten.

3.1 Diastereoselektivität verschiedener Metallorganyle[26]

3.1.1 Organolithium- und Grignardverbindungen

Die in Tab. 1 aufgeführten Experimente 2, 7, 8 und 15 bestä=tigen die bekannten Literaturbefunde, während die Produktzusam=mensetzung bei Exp. 14 (10 + Phenyllithium) von früheren Er=gebnissen abweicht. Im allgemeinen zeigen Lithiumorganyle keine oder nur mäßige Selektivität zugunsten des anti-Produktes 11 (Exp. Nr. 1, 4 und 8), dafür aber durchweg sehr gute Ausbeuten. Dasselbe gilt auch für die mit Grignard-Reagenzien (Exp.Nr. 2, 5, 7, 9, 13) erzielten Produktverhältnisse. Lediglich Ethylmag=nesiumbromid (Exp. Nr. 3) ergibt bei der Reaktion mit 10 die relativ hohe 11:12-Lenkung von 84:16.

3.1.2 Organotitan-Verbindungen

Organotitan-Reagenzien des Typs 19 und deren Diastereoselek=

tivität gegenüber Carbonylverbindungen wurden in den letzten Jahren besonders von Seebach[27] und Reetz[28] untersucht. In vielen Fällen läßt sich damit die Produktsteuerung erheblich verbessern. Die Darstellung von 19 erfolgt aus käuflichem Titansäureisopropylester 17 über das durch HV-Destillation isolierbare Monochlorderivat 18. 19 wird in-situ aus 18 und der entsprechenden lithium- oder magnesiumorganischen Verbindung bereitet:

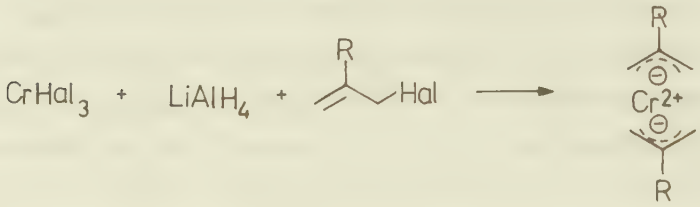
$$\underset{\underline{17}}{Ti(OiPr)_4} \xrightarrow[C_6H_6]{CH_3COCl} \underset{\underline{18}}{Cl\text{-}Ti(OiPr)_3} \xrightarrow{RMgBr} \underset{\underline{19}}{R\text{-}Ti(OiPr)_3}$$

Für die Fälle R = n-Butyl, Allyl und Phenyl (Exp. 6, 10, 17 und 18 in Tab.1) ergaben sich bei der Reaktion mit 10 durchweg höhere Selektivitäten als mit Organolithium und Grignardreagenzien. Bemerkenswert ist der Befund, daß Phenyltitantriisopropanolat als einziges aller verwendeten Reagenzien syn-Steuerung bewirkt (Exp. 17 und 18).
Alkyl-Titanorganyle reagieren offenbar sehr langsam, wie Exp. 6 zeigte: hier wurden 11 und 12 in nur 34% Reinausbeute neben beträchtlichen Mengen an polymerem 10 erhalten.

3.1.3 Chrom - und Zinkorganyle

Allyl- und Crotylanionen setzen sich nach einem von Hiyama[29] entwickelten Verfahren mit Carbonylverbindungen um: Aus Chrom-

(III)-halogenid, $LiAlH_4$ und dem organischen Halogenid wird in situ ein Chrom-(II)-Nukleophil hergestellt, das sich in vielen Fällen mit hoher Selektivität an C=O-Doppelbindungen addiert.



Bei der Reaktion von Diallylchrom mit 10 (Exp. 11) wurde allerdings nur der eher mäßige Produktüberschuß von 40% zugunsten des anti-Isomeren festgestellt.

Mit recht erfreulichem Ergebnis verläuft dagegen die Umsetzung von Isopropylidenglycerinaldehyd mit Diallylzink (Exp. 12 und 13 in Tab. 1). Letzteres wurde durch Verrühren einer Lösung von Allylmagnesiumchlorid- oder -bromid in THF mit wasserfreiem Zinkchlorid in situ hergestellt und lieferte nach Reaktion mit 10 anti/syn-Produktverhältnisse zwischen 86:14 und 90:10. Nach dieser Methode können die - aufgrund ihrer Funktionalisierung sehr vielseitig einsetzbaren - Alkohole 11e/12e bequem im 100g-Maßstab in Reinform gewonnen werden. Die (aufwendigere) Herstellung des Reagens in Diethylether erbrachte demgegenüber keine Vorteile (Exp.12). Gleiches gilt für Exp. 9, bei dem 10 zusammen mit Zinkbromid vorgelegt und anschließend mit Allylmagnesiumbromid umgesetzt wurde.

Auch Diphenylzink (Exp. 16) addiert sich im Vergleich zu an=

deren Reagenzien mit relativ hoher erythro-Selektivität an 10, während die Zinkverbindungen nicht aktivierter Anionen (i.e. Methyl, n-Butyl) kein definiertes Produkt ergaben.

Tabelle 1: Produktverhältnis und Reaktionsbedingungen bei der Reaktion von 10 mit verschiedenen Metallorganylen

Exp.-Nr.	R	M	Lösungsm./ Temp. (°C)	11/12	best. durch[1])	Ausbeute 11 + 12 (%)
1	Methyl	Li	Et_2O/-70	60:40	A	60
2[2])	Methyl	MgBr/MgI	Et_2O/-65	67:33	A,B	64
3	Ethyl	MgBr	Et_2O/-10	84:16	A,C	82
4	nButyl	Li	Et_2O/-78	69:31	B	83
5	nButyl	MgBr	Et_2O/-78	75:25	B	86
6	nButyl	$Ti(OiPr)_3$	Et_2O/-78	90:10	B	34
7[3])	Vinyl	MgBr	THF/0	60:40	C	71
8[4])	Allyl	MgBr	Et_2O oder THF/-78	60:40	B	89
9	Allyl	MgBr+ $ZnBr_2$	THF/-10	75:25	A,C	72
10	Allyl	$Ti(OiPr)_3$	THF/-100	71:29	B	72
11	Allyl	$Cr_{1/2}$	THF/+25	70:30	B	56
12	Allyl	$Zn_{1/2}$	Et_2O/-10	84:16	B	69
13	Allyl	$Zn_{1/2}$	THF/-10	86:14	A,C	79
14[5])	Phenyl	Li	Et_2O/-78	48:52	A	88
15[6])	Phenyl	MgBr	Et_2O/-78	48:52	A	85

Fortsetzung v. Tab.1

Exp.-Nr.	R	M	Lösungsm./ Temp. (°C)	11/12	best. durch[1)]	Ausbeute 11 + 12 (%)
16	Phenyl	$Zn_{1/2}$	Et_2O/-40	79:21	A	46
17	Phenyl	$Ti(OiPr)_3$	Et_2O/-78	24:76	A	82
18	Phenyl	$Ti(OiPr)_3$	THF/-78	9:91	A	79

1) Produktverhältnis bestimmt durch A: Integration ^{1}H-NMR-des Produktgemisches, B: Integration ^{1}H-NMR des benzylierten 11/12-Gemisches, C: HPLC; 2) Lit.[21]: 68:32, 50%; 3) Lit[20]: 60:40, 65%; 4) Lit.[24b]: 60:40, 59% roh; 5) Lit.[22]: 37:63, 50%; Lit.[23]: 38:62, 100% Rohausbeute; 6) Lit.[22]: 53:47, 74%; Lit.[23]: 42:58, keine Ausbeuteangabe.

3.2 Ergebnisse anderer Autoren

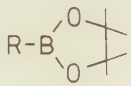
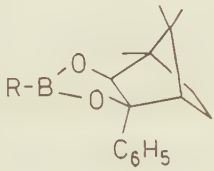
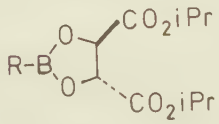
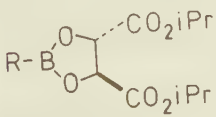
Auch andere Arbeitsgruppen haben die Nützlichkeit der Addukte 11 bzw. 12 erkannt und führten unter präparativen und mechanistischen Gesichtspunkten weitere stereoselektive Additionen an 10 durch. Für eine vollständige Übersicht sei auf Lit.[16] verwiesen. Im wesentlichen ergaben sich dabei die folgenden Erkenntnisse:

- Die Übertragung des Allylrestes mit Hilfe substituierter Boronate (vgl. Tab. 2) ergibt in der Regel hohe anti-Selektivitäten, besonders dann, wenn das Boratom chirale Liganden trägt (Exp. 1 vs. 2 in Tab.2). Sehr überzeugend wird dieses Konzept der doppelten Stereodifferenzierung durch die Exp. 3 und 4 verwirklicht: durch Substitution des Boratoms mit den enantiomeren Weinsäureisopropylestern läßt sich wahlweise syn- bzw. anti-Diastereoselektivität erreichen. Leider entstehen

bei diesen Reaktionen oft Nebenprodukte, die nur schwer abtrennbar sind.

Andere Organyle, so die Allylzinnverbindung in Exp. 5, brachten gegenüber unserem Diallylzinkreagens keine Vorteile.

Tabelle 2: Übertragung des Allyl-Restes auf 10 (R = $-CH_2CH=CH_2$)

Exp.-Nr.	RX	11e:12e	Ausbeute (%)	Lit.
1		78:22	60	33
2		96:4	87	33
3		96:4	91	32
4		8:92	79	32
5	R-I / SnF_2	81:19	[1]	34

1) isoliert als Phenoxyacetat in 74% Ausbeute

- Organocuprate verhalten sich ungewöhnlich selektiv und liefern fast ausschließlich das threo-Isomere 12 (vgl. Tab. 3). Dies gilt sowohl für aliphatische als auch für aromatische Reste.

Tabelle 3: Reaktion von 10 mit Cupraten und entsprechenden Grignardreagenzien in THF[30]

Exp.Nr	CuI+RMgBr[1])	11 : 12	Ausbeute (%)	11 : 12 mit RMgBr[2])
1	n-Butyl	1 : 16	75	2.4 : 1
2	n-Pentyl	1 : 15	74	2.4 : 1
3	n-Decyl	1 : 13	89	2.2 : 1
4	Cyclohexyl	1 : 10	75	1.4 : 1
5	C_6H_5	1 : 99	91	1 : 1.8
6	p-$OMeC_6H_5$	1 : 99	80	1 : 2.3
7	p-ClC_6H_5	1 : 99	93	1 : 2
8	CH_2=C($SiMe_3$)	2 : 98	86	1.7 : 1

1) in Diethylether/Dimethylsulfid, 2 Std. bei -78°C

2) keine Ausbeuteangabe

- In einigen Fällen hilft der Zusatz von Zinkhalogeniden. Wie Tab. 4 zeigt, bewirkt bei der Reaktion von 10 mit 2-Furyllithium der Zusatz von Zinkchlorid gleichzeitig die Umkehrung und signifikante Steigerung des Diastereomerenüberschusses zugunsten des anti-Adduktes.

Tab. 4 Reaktion von 10 mit 2-Furyllithium unter Zusatz von wasserfreien Magnesium- und Zinkhalogeniden.[34]

Exp.Nr	MX_2	T (^{o}C)	11 : 12	Ausbeute (%)
1	-.-	- 78	40 : 60	68
2	$MgBr_2$	0	50 : 50	49
3	$ZnCl_2$	0	90 : 10	60
4	$ZnBr_2$	0	95 : 5	75
5	ZnI_2	0	95 : 5	57

- Die stereoselektive Methylierung von 10 bleibt weiterhin ein ungelöstes Problem. Wie aus Tab. 5 ersichtlich, lohnt z. B der Einsatz von Methyltitanisopropanolat (Exp. 5) nicht; der Selektivitätsgewinn gegenüber Methylmagnesiumbromid bzw. -iodid ist unwesentlich. Auch die in anderen Fällen erfolg=reich eingesetzten Cuprate erfüllen hier die Erwartungen nicht.

Tab. 5 Stereokontrolle bei der Methylierung von 10

Exp.	Reagens	Solvens	Temperatur	11 : 12	Ausb. (%)	Lit.
1	MeMgBr	Et_2O	-95	73 : 27	84	31
2	MeMgBr	Et_2O	0 bis 15	68 : 32	50	21
3	$(MeCu)MgBr_2$	Et_2O/Me_2S	-95	65 : 35	80	31
4	Me_2CuLi	Et_2O	-78	18 : 82	85	31
5	$MeTi(OiPr)_3$	THF	-30	70 : 30	78	31
6	"	THF	-78	75 : 25	[1])	26

1) Umsatz 85%

3.3 Diskussion der Diastereoselektivität bei Organometalladditionen an 10: Felkin-Anh- vs. Chelat-Übergangszustand

Der stereochemische Verlauf von nucleophilen Additionen an prochirale Doppelbindungen (i.e. C=O, C=C und C=N-Gruppen) ist mechanistisch besonders interessant, wenn im Molekül Donor-Atome zugegen sind, die gegenüber dem Metallion als Lewis-Basen wirken.[35-37,26] 10 trägt in α- und β-Position zur Carbonylgruppe je einen OR-Substituenten; die beiden Sauerstoffatome sollten zur Chelatisierung befähigt sein.
Wie in den vorstehenden Kapiteln beschrieben, erhält man bei den meisten Additionen an 10 das erythro-Produkt 11. Eine solche Diastereoselektivität ist nur damit in Einklang zu bringen, daß jeweils der Si-Angriff auf den sp^2-Kohlenstoff von 10 sterisch begünstigt ist. Wie Abb. 1 zeigt, läßt sich diese Angriffsrichtung mit einer bevorzugten Beteiligung der Reaktivkonformeren A, B und C gegenüber D und E interpretieren.

Das Felkin-Anh-Modell (A) geht davon aus, daß in der Reaktivkonformation das angreifende Nucleophil und der elektronegative Substituent am α-C größtmögliche Entfernung zueinander haben müssen und daß Carbonyl-O und α-OR bzw. β-OR nicht mit M chelatisiert werden. Für die Angriffsrichtung wird aufgrund der elektrostatischen Abstoßung zwischen π^*(C=O) und dem Nucleophil ein Winkel >90° angenommen ("non-perpendicular attack")[38-40] Damit entscheidet im Fall von 10 die sterische Hinderung der CH_2O-Gruppe über lk- oder ul-Topizität[19] (Übergangszustände D vs. A) der Addition.

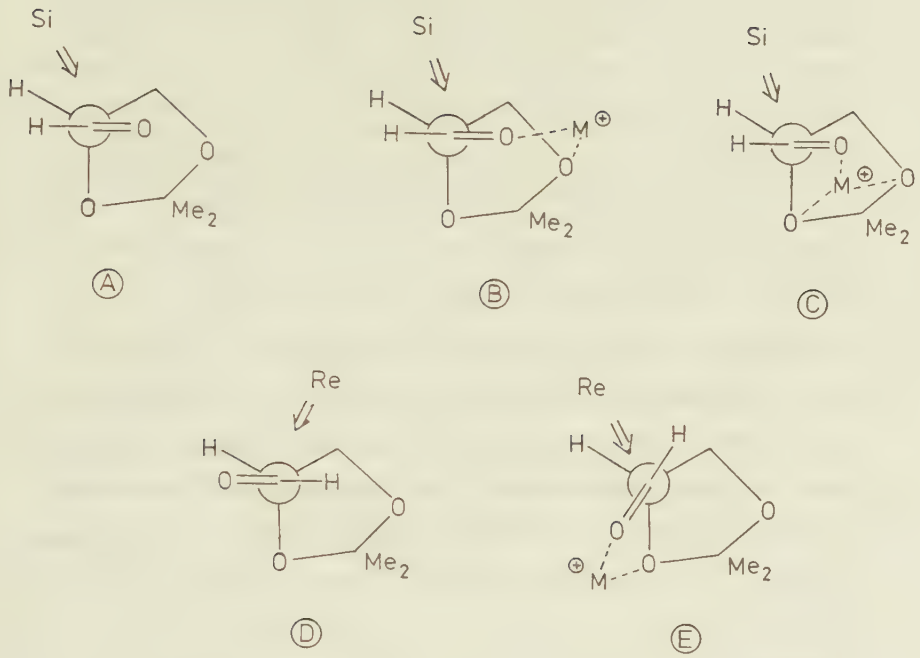


Abbildung 1: mögliche Reaktivkonformere bei der nucleophilen Addition an 10

Eine möglicherweise zusätzlich wirksame β-Chelatisierung im Sinne von B würde bezüglich des stereochemischen Resultats dem Felkin-Anh-Mechanismus nicht widersprechen. Das gilt auch für die dreizähnige Komplexierung wie in C, die jedoch aufgrund der dabei zu erwartenden Wechselwirkung von M^+ mit den Acetonid-Methylgruppen weniger wahrscheinlich ist.

Eine Entscheidung, ob der β-Sauerstoff in 10 bei der Reak=tion chelatisiert wird oder nicht, fällt tatsächlich recht schwer. Da andere wesentliche Informationen (u.a etwa über den Aggregationszustand des Organometalls, genauer Carbanionen-Übertragungsmechanismus oder die Rolle des Lösungsmittels) nicht zur Verfügung stehen, ist man bei der Deutung auf stark vereinfachte Modelle beschränkt. Die folgende Überlegungen sprechen hier jedoch gegen eine β- Chelatisierung:

1) Sehr Lewis-acide Kationen wie Li^+ und $MgBr^+$, also solche, die zur Chelatisierung befähigt sein sollten, ergeben schlechte anti-Selektivitäten, während die in der Regel nicht-chelatisie=renden $RTi(OiPr)_3$-Reagenzien[41] generell höhere anti-Selekti=vitäten ergeben (vgl. die Übertragung des n-Butyl-Restes in Exp. 4, 5 und 6 in Tab. 1 oder des Methyl-Restes in Exp. 1, 2, 5 und 6 in Tab. 5).

2) Umgekehrt betrachtet sollte das räumlich anspruchsvolle Titan-Gegenion aufgrund seiner sterischen Wechselwirkung mit der Methyl=gruppe des Acetonids bei einer β-Chelatisierung weniger begün=stigt sein als etwa Li^+ und könnte damit kein besseres 11:12-Verhältnis liefern als dieses.

3) Das Ausmaß der anti-Selektivität nimmt mit abnehmender Reak=tivität des verwendeten Organyls zu {RLi>RMgX>$RTi(OiPr)_3$}.

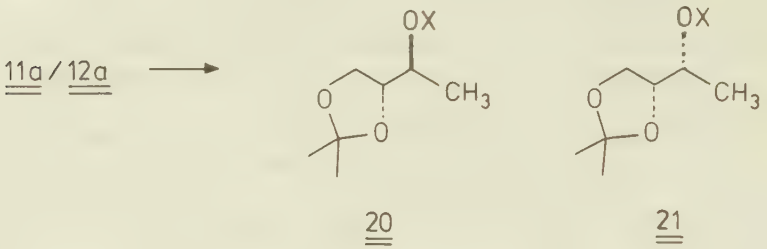
Syn-Selektivität bei der Addition an 10 kann durch die Über=gangszustände D (dem nach dem Felkin-Anh-Modell weniger be=günstigten) oder E (α-Chelatisierung) beschrieben werden. In beiden Fallen erfolgt ein zum threo-Isomeren 12 führender Re-

Angriff auf die Aldehyd-Funktion. Die besonders hohe syn-Selektivität von Cupraten (Tab. 3) deutet auf eine solche eindeutige konformative Fixierung im Reaktivzustand hin. Ansonsten stellt die threo-Lenkung im vorliegenden Fall die Ausnahme dar, man beobachtet sie lediglich noch bei Reaktionen, in denen ein aromatischer Rest auf 10 übertragen wird (Exp. 14, 15, 17, 18 in Tab. 1, Exp. 5-7 in Tab. 3 und Exp.1 in Tab. 4). Eine plausible Deutung besonders letzterer Befunde ist schwierig, insbesondere im Hinblick auf die unterschiedliche Lenkung von Butyl- und Phenyltitanreagens (Exp. 6 vs. 17 und 18 in Tab. 1). Da die Neigung zur Chelatisierung bei den nur schwach Lewis-aciden $Ti(OR)_3$-Kationen äußerst gering ist[41], muß hierfür wohl ein anderer Mechanismus postuliert werden.

3.4 Trennung und Identifizierung von 11 und 12

Da sich das Verhältnis von 11 und 12 zwar durch geeignete Reaktionsbedingungen zugunsten von 11 beeinflussen läßt, 11 aber bei keiner Reaktion ausschließlich entsteht, stellte sich damit automatisch das Problem der Diastereomerentrennung.
Im Falle von 11f/12f (R = Phenyl) konnte durch fraktionierte Kristallisation aus dem Rohgemisch (Exp. 17 und 18) isomerenreines 12f erhalten werden. Alle übrigen dargestellten Alkohole fielen in Form farbloser Öle an.
Beim 11a/12a-Gemisch versuchte ich deshalb ohne Erfolg, durch

Veresterung zu 20 und 21 kristalline Derivate zu erhalten, die nach Trennung wieder in 11a bzw. 12a überführbar waren.



20 21

20,21	X
a	$CH_3C{=}O$
b	3,5-Dinitrobenzoyl
c	Benzoyl

Auch für eine effiziente säulenchromatographische Trennung wurden keine geeigneten Bedingungen gefunden.

Sehr gut gelang dagegen die Auftrennung durch HPLC bei Verwendung von Nucleosil-, Lichrosorb- oder Porasil-Adsorbentien und Isopropanol/Hexan bzw. Essigester/Hexan-Gemischen als Eluent. Nach erfolgter 11/12-Zuordnung war dadurch die analytische Bestimmung der erhaltenen Produktverhältnisse bzw. der Isomerenreinheit sehr leicht möglich.

Die Gemische 11 /12 a,b und e wurden darüber hinaus auch präparativ an Nucleosil 50 getrennt und damit die jeweiligen Diastereomeren im Multigramm-Maßstab vollkommen rein gewonnen (analytische Daten siehe Tab. 6). Die Trennkapazitäten liegen zwischen 20 und 40 g Gemisch pro Tag.

Tab 6: gemessene Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ (Konzentration) der Dia=stereomerengemische und der nach präparativer HPLC-Trennung isomerenrein erhaltenen Alkohole 11 bzw. 12

11,12	Gemisch	11:12	reines 11	reines 12	Lösungsm.
a	25.7 (2.2)[1]	68:32	33.6(1.6)	5.9 (1.4)	Benzol
b	22.1 (2.0)	85:15	23.7(1.5)	13.2(1.7)	$CHCl_3$
e	15.9 (1.6)	86:14	16.6(3.5)	12.7(1.5)	$CHCl_3$

1) Lit.[21]: $[\alpha]_D^{23}$ = 26.5 (c = 2.15, C_6H_6)

^{1}H-NMR-Spektroskopie:

In der Mehrzahl der Fälle sind 11 und 12 auch im Hochfeld ^{1}H-NMR (250 oder 270 MHz) unterscheidbar. Die Signale des an C-3 gebun=denen Protons erwiesen sich dabei oft als gutes Kriterium.

Tab.7: Chemische Verschiebungen von 3-H in 11 und 12 (250 oder 270 MHz, $CDCl_3$, TMS)

R	a Methyl	b Ethyl	e Allyl	f Phenyl	g[1] Propyl
11	3.82-4.02	3.67	3.75	4.80	3.76
12	3.61-3.72	3.46	3.60	4.55	3.52

1) Hergestellt durch katalytische Hydrierung von 11e/12e

Wie Tab. 7 zeigt, erscheint das 3-H von 11 stets bei tieferem Feld als dasjenige von 12, wobei der Verschiebungsunterschied ca. 0.2 ppm beträgt. In Abbildung 2 ist das ^{1}H-NMR-Spektrum eines Gemisches von 11e und 12e wiedergegeben.

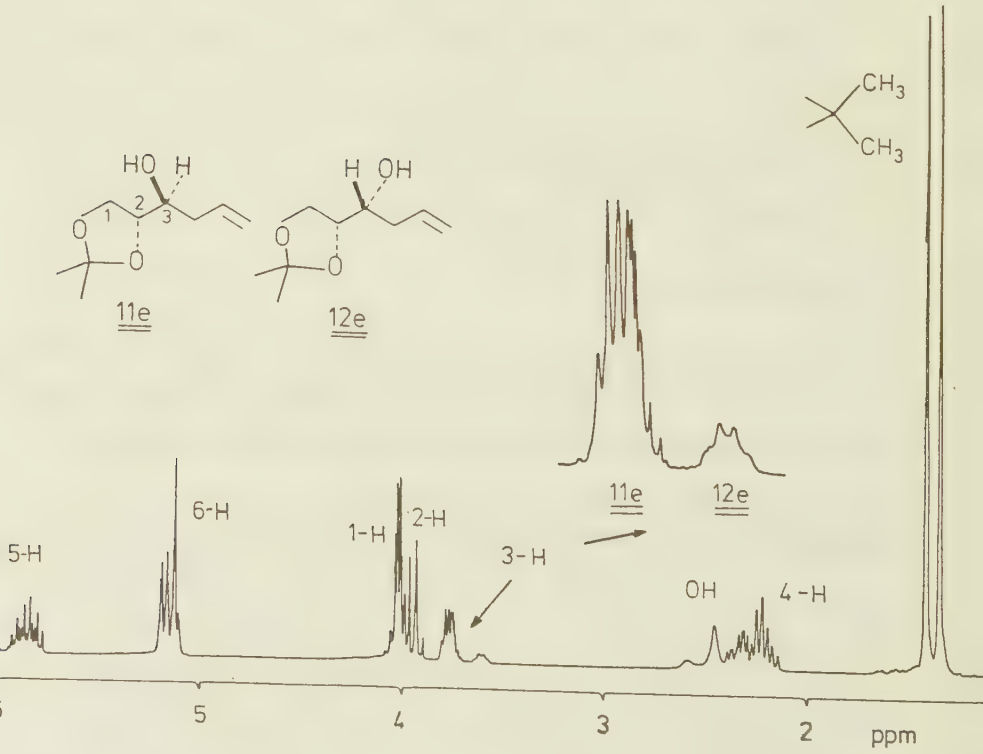


Abb. 2: ^{1}H-NMR-Spektrum eines 11e/12e-Gemisches (86:14) in $CDCl_3$ bei 270 MHz mit TMS als internem Standard

3.5 Enantiomerenreinheit von 11a, b, und e.

Um eine mögliche Teilracemisierung bei der Organometalladdition an 10 auszuschließen, wurde die optische Reinheit der diastereomerengetrennten Alkohole 11a, b und e nach der Methode von Mosher[42] überprüft. Dazu wurden jeweils ca. 100 mg 11 mit dem Chlorid der (S)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenylessigsäure (MTPA-Cl) 22 zu 23a, b, e verestert und im ^{1}H-NMR bzw. ^{13}C-NMR auf Signalverdoppelungen untersucht. Um den Nachweis eindeutig führen zu können, stellte ich zum Vergleich auch die entsprechenden Racemate aus rac-10 (vgl. Kap. 2.3) her.

22

11, 23	R
a	Methyl
b	Ethyl
e	Allyl

23a, b, e

rac-10 ⟶ rac-11 ⟶ rac-23a, b, e

In den ^{1}H-NMR-Spektren der racemischen Ester konnte die charakteristische Verdoppelung der Signalsätze für 1-H, 1'-H, 2-H und 3-H, im ^{13}C-NMR die Linien für C-1, C-2 und C-3 als sicheres Reinheitskriterium herangezogen werden. In Abb.3 sind die

^{1}H-NMR-Spektren von 23e und rac-23e wiedergegeben, Abb.4 zeigt die ^{13}C-NMR-Spektren von 23e und rac-23e. In keinem Fall ergab die Analyse einen Hinweis auf das Vorliegen von teilra= cemischem 11. Nimmt man für basislinien-getrennte Signale im ^{13}C-NMR eine Erfassungsgrenze von 1% an, so besitzen die über= prüften Verbindungen einen ee-Wert von >98%.

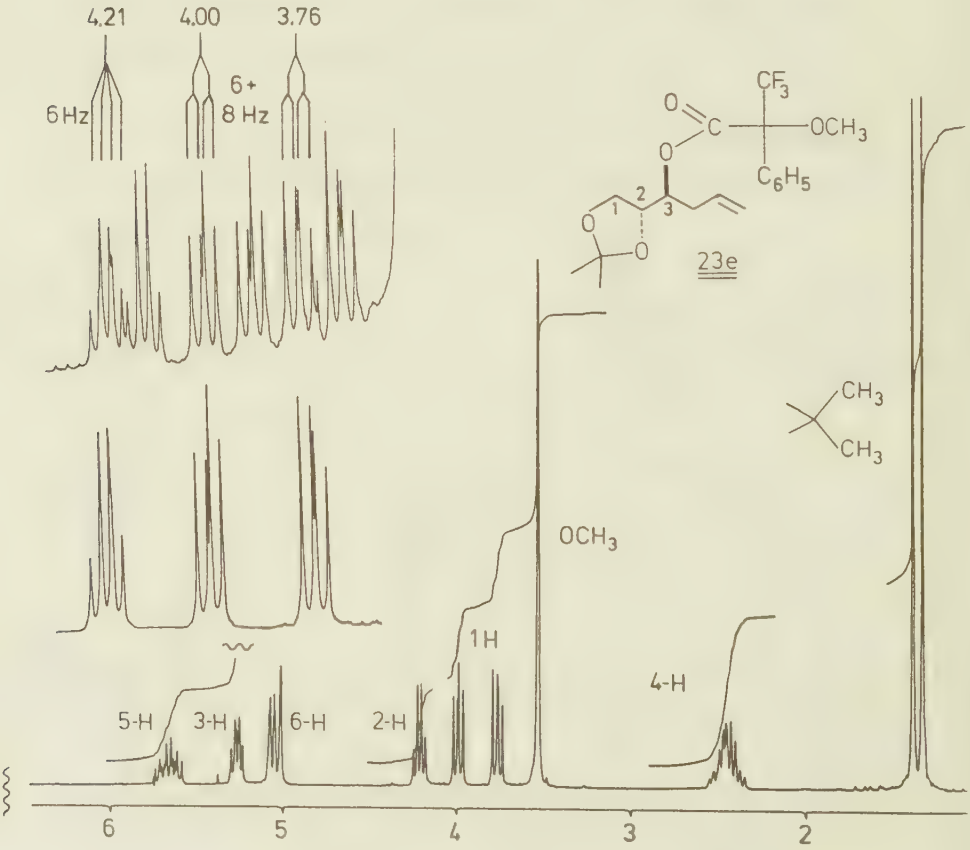


Abb 3: ^{1}H-NMR von 23e bzw. rac-23e (Teilbereich) bei 270 MHz in $CDCl_3$

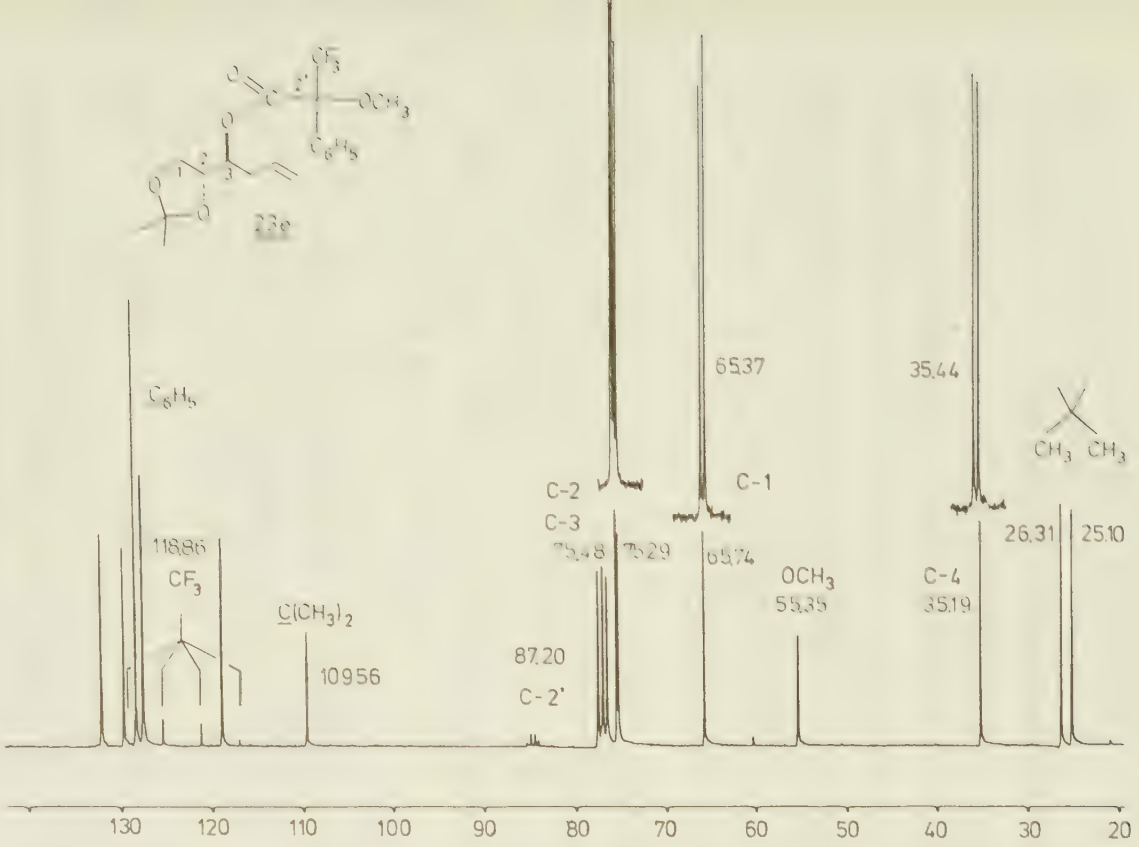


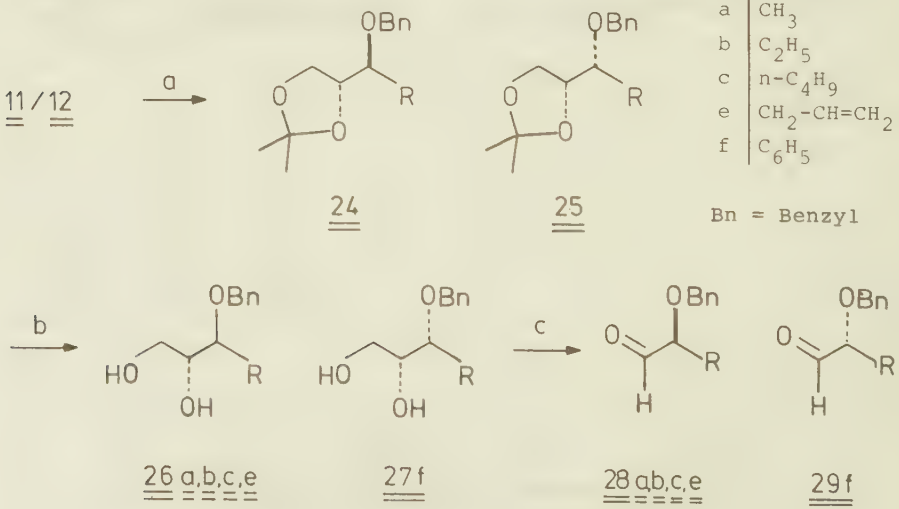
Abb. 4: ^{13}C-NMR-Spektrum von 23e ($CDCl_3$); zum Vergleich sind die Signale von C-1, C-4, C-2 und C-3 der racemischen Vergleichsprobe (rac-23e) mit abgebildet

4. Konfigurationszuordnung bei 11 und 12 durch Abbau in literaturbekannte Verbindungen

4.1 Optisch aktive α-Benzyloxyaldehyde

Der Darstellungsweg geht aus Schema 1 hervor. Veretherung von 12f sowie der Gemische 11/12 a,b,c,e mit Benzylchlorid lieferte isomerenreines 25f bzw. 24/25-Gemische, aus denen die Hauptisomeren 24 durch Säulenchromatographie oder präparative HPLC abgetrennt werden konnten. Eine Unterscheidung der Diastereomeren war im ^{1}H-NMR (in $CDCl_3$ oder [D_6]Benzol) anhand der Benzyl-CH_2-Signale möglich.

Schema 1:



a: 1. NaH in THF/DMSO, 2 Std. Rückfluß 2. BnBr oder BnCl, 2 Std. Rückfluß; b: 2N Schwefelsäure/1,4-Dioxan oder MeOH, 2 Std. Rückfluß; c: Pb(IV)acetat in Benzol, 30 Min. bei 25°C

Saure Hydrolyse von 24 bzw. 25 führte zu den Diolen 26a, b,c,e und 27f, die ausnahmslos als farblose, sehr viskose Öle anfielen. Die anschließende Glykolspaltung gelang bestens mit Bleitetraacetat in Benzol. Nach wäßriger Aufarbeitung und HV-Destillation erhielt ich die analysenreinen Aldehyde 28 bzw. 29. Über die Eigenschaften dieser Substanzen wurden die folgenden Beobachtungen gemacht:

- 28 und 29, im Reinzustand farblose, mobile Öle mit charakteristischem Geruch, lassen sich bei Badtemperaturen zwischen 70 und 130°C/10^{-3} Torr ohne Verlust an optischer Aktivität unzersetzt destillieren.

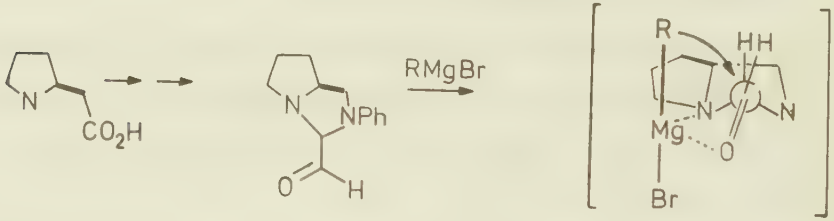
- Die bei der Herstellung anfallende (verdünnte) Essigsäure sowie das zu ihrer Entfernung verwendete Bicarbonat bewirken ebenfalls keine Racemisierung.

- In reinem Zustand können 28 und 29 mehrere Tage unverändert im Kühlschrank aufbewahrt werden.

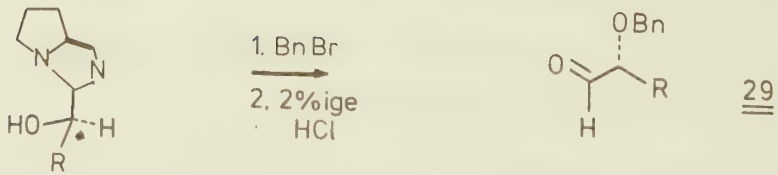
- Bei der Drehwertmessung von 28b in Chloroform fiel allerdings auf, daß die optische Aktivität der Lösung langsam abnahm. Dies ist jedoch auf Zersetzung von 28b zurückzuführen; im DC erschienen zwei neue Komponenten, wovon eine als Benzaldehyd identifiziert wurde.

Aldehyde des Typs 28 und 29 sind als chirale Bausteine von Interesse, da sie über Carbanionen.- und Enolatadditionen die Sythese komplizierterer Verbindungen ermöglichen.[4,43]

Auf eine weitere, von Mukaiyama[43] entwickelte allgemeine Metho= de zur Herstellung von 29, sei deshalb kurz hingewiesen: Dabei wird der aus Prolin synthetisierte Aldehyd 30 stereokon= trolliert mit Alkylmagnesiumbromiden umgesetzt und das entste= hende Produkt nach Benzylierung mit verdünnter Salzsäure ge= spalten.



L-Prolin 30



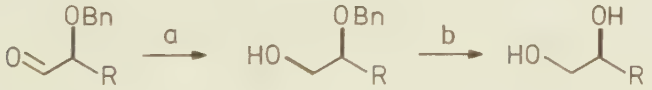
29

Die aus Folgeprodukten bestimmten ee-Werte von 29 liegen zwischen 83 und 97%. Unklar bleibt, ob diese aufgrund unvoll= ständiger Selektivität der Grignard-Reaktion mit 30 oder durch Racemisierung bei der Freisetzung von 29 mit Mineralsäure zustandekommen. Drehwerte für 29 werden von den Autoren nicht angegeben.

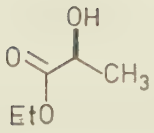
4.2 Reduktion von 28

28a,b,c,e wurden mit Lithiumaluminiumhydrid zu den primären Alkoholen 31 reduziert (Schema 2). (R)-31b war literaturbekannt[43] und somit die Zuordnung von (S)-31b durch Drehwertvergleich möglich. Authentisches (S)-31a wurde aus (S)-Milchsäureethylester nach Literaturvorschrift[44] hergestellt.
Katalytische Hydrierung von 31c und 31e ergab die literaturbekannten 1,2-Diole 32c[45] und 32g[46] (R=Propyl).
Alle gemessenen Drehwerte sowie die zugehörigen Literaturwerte sind in Tab. 8 zusammengestellt.

Schema 2:



28 a,b,c,e 31 a,b,c,e 32c,g



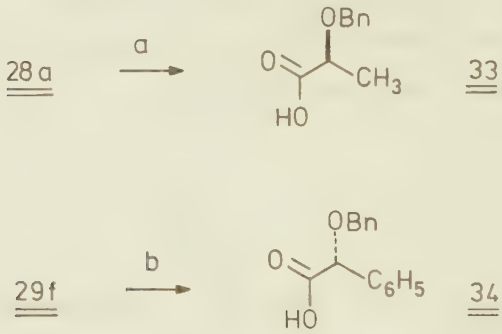
c,d → 31a

28,31,32	R
a	CH_3
b	C_2H_5
c	$n\text{-}C_4H_9$
e	$CH_2CH{=}CH_2$
g	C_3H_7

a: $LiAlH_4$ in Et_2O, 30 Min. 0°C; b: H_2, Pd/C, 25°C, 1 bar; c: Ag_2O, BnBr in Et_2O, 16 Std. Rückfluß, 84%; d: wie a), 15 Std., 64%.

4.3 Oxidation zu α-Benzyloxycarbonsäuren

Aus 28a und 29f wurden durch Chromsäure-Oxidation O-benzylier= te (S)-Milchsäure 33 - bzw. (R)-Mandelsäure 34 erhalten. Letzte= re konnte durch Drehwertvergleich[47] zugeordnet werden, während der Drehsinn von 33 unseres Wissens bisher nicht bekannt war. Die gemessenen Drehwerte sind in Tab.8 mit aufgeführt.



a: CrO_3/H_2SO_4, Aceton, 30 Min. bei 0°C, 54%

b: wie a), 76%

Tab. 8: Konfigurationszuordnung durch Drehwertvergleich zwi= schen Abbauprodukten von 11 bzw.12 und Referenzdaten

Abbau= produkt	R	$[\alpha]_D^{20}$ (c/Lösungsm.)	Referenz= substanz	$[\alpha]_D^{20-25}$ (Lit.) (c/Lösungsm.)	Lit.
(S)-31a	Me	41.0 (3.1/$CHCl_3$)	(S)-31a	40.0 (3.2/$CHCl_3$)	44

Fortsetzung Tab. 8

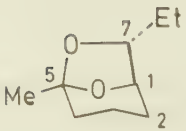
Abbau=produkt	R	$[\alpha]_D^{20}$ (c/Lösungsm.)	Referenz=substanz	$[\alpha]_D^{20-25}$ (Lit.) (c/Lösungsm.)	Lit.
(S)-31b	Ethyl	19.5 ($5.0/C_6H_6$)	(R)-31b	-16.6 ($5.0/C_6H_6$)	43
(S)-32c	n-Butyl	-15.1 (14.0/EtOH)	(R)-32c	15.2 (13.1/EtOH)	45
(S)-32g	n-Propyl	-16.1 (3.2/EtOH)	(R)-32g	16.2 (8.0/EtOH)	46
(S)-33	Methyl	-70.8 ($9.5/C_6H_6$)	(S)-33	-62.5 ($10/C_6H_6$)	48
(R)-34	Phenyl	-117.0 ($2.0/CHCl_3$)	(R)-34	-119 ($1.8/CHCl_3$)	47

5. exo- und endo-Brevicomin

5.1 Struktur und entomologische Erkenntnisse

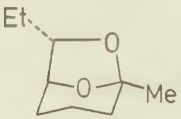
Das Borkenkäferpheromon Brevicomin (7-Ethyl-5-methyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oktan) enthält mit C-1, C-5 und C-7 drei chirale Kohlenstoffatome. Aufgrund der bicyclischen Ketalstruktur - bei zwei vorgegebenen Asymmetriezentren ist automatisch auch das dritte festgelegt - existieren jedoch nur die beiden Dia=

stereomerenpaare von exo-Brevicomin (1) und endo-Brevicomin (35):



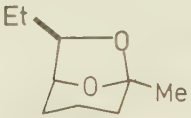
{1R,5S,7R}

(+)1



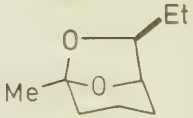
{1S,5R,7S}

(-)1



{1R,5S,7S}

(+)35



{1S,5R,7R}

(-)35

1 wurde erstmals 1968 von Silverstein[2] in den Ausscheidungsprodukten weiblicher Exemplare des Western Pine Beetle (Dendroctonus brevicomis) nachgewiesen, einem an der amerikanischen Westküste beheimateten Borkenkäfer, der durch Rindenbefall erhebliche forstwirtschaftliche Schäden verursacht.[49]

Pheromone sind Teil eines biologisch-chemischen Kommunikationssystems, dessen Erforschung bei Insekten verhältnismäßig weit vorangeschritten ist[50]. Man unterscheidet zwischen Sexual-, Versammlungs-, Alarm-, Markierungs- und Sozialpheromonen: ein Tier sondert geringe Mengen (µg-Bereich) des leicht flüchtigen Lockstoffes ab und übermittelt damit den Artgenossen auf chemischem Weg die gewünschte Information.
In einigen Fällen kann dieser Biomechanismus erfolgreich für die praktische Schädlingsbekämpfung eingesetzt werden:[50]

Dazu werden bereits befallene Bäume oder geeignet konstruierte Fallen mit dem spezifischen Lockstoff beschickt, die betreffenden Insekten eingefangen und anschließend ihrer endgültigen Vernichtung zugeführt. Die Vorteile dieses Verfahrens gegenüber der Anwendung konventioneller Insektizide sind offenkundig:

- Die in aller Regel artspezifische Wirkung erlaubt gezieltes Vorgehen; eine Differenzierung beispielsweise zwischen Schädlingen und Nutzinsekten ist möglich.

- Da mit geringen Mengen an hochwirksamen, aber biogenen und damit ungiftigen Substanzen gearbeitet werden kann, bleibt das ökologische Gleichgewicht unbeeinflußt.

Die Wirkungsweise von Pheromonen ist äußerst komplex. Häufig zeigen nur bestimmte Gemische verschiedener Isomere oder ähnlicher Verbindungen die gewünschte physiologische Wirkung. Für Brevicomin etwa hat man bei Freilandversuchen in Nordamerika festgestellt, daß nur (+)-1 Borkenkäfer anlockt, während (-)-1 und 35 inaktiv sind.[51]
Dieser Befund konnte auch durch Untersuchung von Insektensekreten mittels Komplexierungs-GC/MS bestätigt werden. Durch diese Methode[52] wurde beispielsweise die Zusammensetzung des von einigen Dryocoetes-Arten ausgeschiedenen "natürlichen" Brevicomins bestimmt: exo- und endo-Brevicomin lagen in einem Verhältnis zwischen 10:1 und 19:1 vor. Für das Enantiomerenverhältnis wurden >97% ee zugunsten von (+)-1 bzw. 63 bis 75% ee für (+)-35 ermittelt. Die genauen Isomerenverhältnisse sind sogar je nach Region und Jahreszeit verschieden!

1984 entdeckte schließlich Vite[53], daß der in Europa anzutref= fendende Fichtenschädling Dryocoetes autographus (sog. zotti= ger Fichtenborkenkäfer) das längere Zeit als biologisch inaktiv eingestufte endo-Brevicomin ausscheidet und damit die Aggrega= tion sowohl männlicher als auch weiblicher Artgenossen ausge= löst wird.

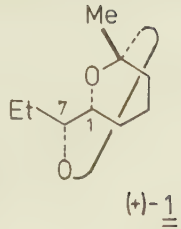
5.2 Literatursynthesen für optisch aktive Brevicomin= isomere

Die Tatsache, daß zwischen der Identifizierung von 1 bzw. 35 als physiologisch aktive Naturstoffe 16 Jahre liegen, spiegelt sich in der Anzahl der publizierten Synthesen wieder: Abgesehen von der Darstellung beider Diastereomere in racemi= scher Form[54] konzentrierten sich enantioselektive Synthesen lange Zeit nur auf das exo-Brevicomin. Für (+)- oder (-)-1 wur= den unseres Wissens bis Mai 1986 fünfzehn verschiedene Darstel= lungswege veröffentlicht.[9,43,55-66] Dagegen war bis August 1985 lediglich eine, stereounselektive Synthese für (+)- und (-)-35 bekannt.[60] Erst in den letzten Monaten wurden zwei weitere Dar= stellungsverfahren publiziert.[63,67]

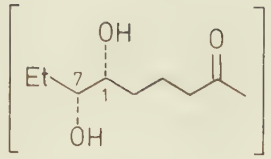
5.2.1 exo-Brevicomin

Retrosynthetische Zelegung von (+)-1 führt zu Ketodiol 36. Die für den Aufbau der chiralen threo-1,2-Di-O-Einheit verwen= deten Verfahren lassen sich in drei Kategorien aufteilen (vgl. Schema 3):

Schema 3:



(+)-1



36

TYP A:

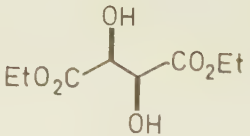
"chiral-pool"-Synthesen aus

TYP B:

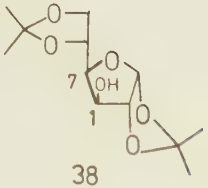
konnektiver Aufbau

TYP C

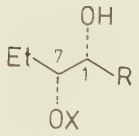
Chiralitätstransfer auf achirale Substrate



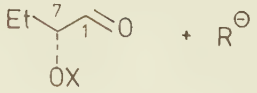
(S,S)-37



38

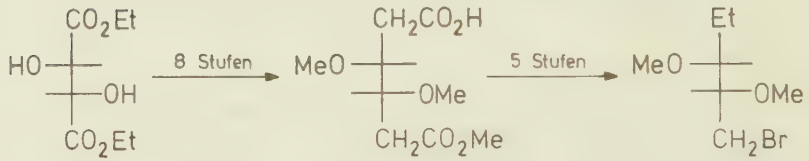


z.B. Sharpless-Epoxidation

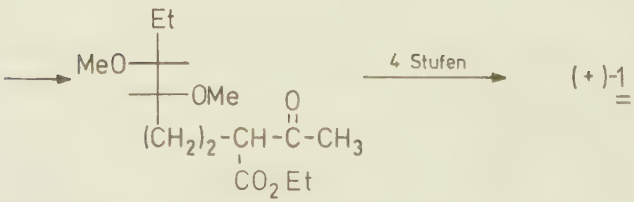


5.2.1.1 Typ A: "Chiral-Pool"-Synthesen aus Weinsäure und D-Glucose

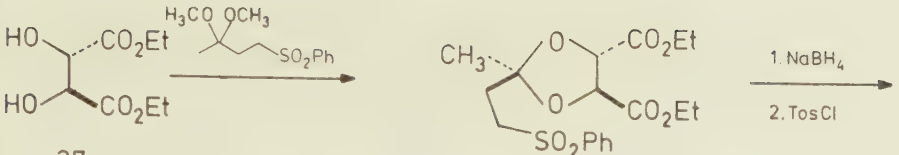
Mori[55] synthetisierte 1974 aus (S,S)- bzw. (R,R)-Weinsäurediethylester (37) als erster enantiomerenreines (+)- und (-)-1.



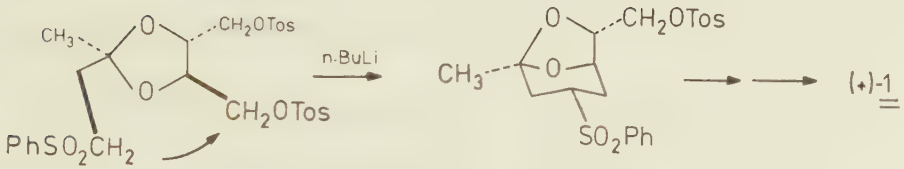
(S,S)-37



Die durch Differenzierungsprobleme bei 37 bedingte hohe Stufenzahl konnte in zwei weiteren Synthesen[56,57] durch verfeinerte Schutzgruppentechnik beträchtlich verringert werden. Besonders elegant erscheint jedoch der Approach von Masaki[58], bei dem 37 in das Ketal 39 überführt wird. 39 reagiert mit eindeutiger Regioselektivität zum Bicyclus von 1:

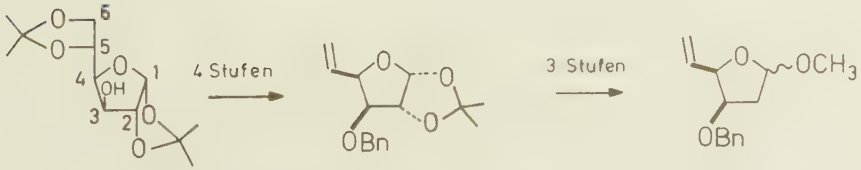


37

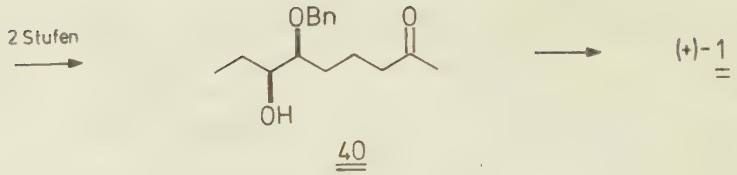


39

Fraser-Reid[9] und Ferrier[59] benutzten jeweils D-Glucose als chirales Startmaterial. Insgesamt müssen dabei drei von fünf ursprünglich vorhandenen Hydroxylgruppen entfernt werden. Fraser-Reid[9] übernimmt die Chiralität von C-3 und C-4 aus 38 in das Zielmolekül, C-5 und C-6 sowie C-2 werden mit in der Zuckerchemie etablierten Methoden reduziert.



38

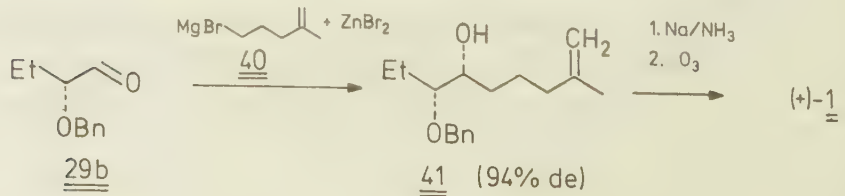


40

5.2.1.2 Typ B: Konnektiver Aufbau der chiralen Diol-Einheit

In einer weiteren Gruppe von Literatursynthesen[43,60-63] wird die chirale 1,2-Di-O-Einheit durch threo-selektive Addition geeigneter Carbanionen an optisch aktive α-Alkoxyaldehyde hergestellt. Die Verwendung "maßgeschneiderter" Komponenten führt mitunter zu besonders kurzen Sequenzen.

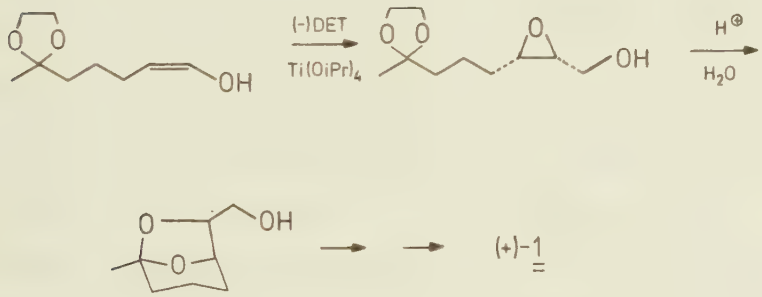
Als Beispiel hierfür sei die Synthese von Mukaiyama[43] aufgeführt, bei der aus dem über L-Prolin zugänglichen Aldehyd 29b (vgl.Kap. 4.1) die Zwischenstufe 41 hergestellt wird. Die Gegenwart äquimolarer Mengen $ZnBr_2$ bei der Addition führt zu einem Diastereomerenüberschuß von 94% zugunsten des threo-Produktes 41. Nach Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe und Ozonolyse entsteht allerdings nicht-enantiomerenreines (+)-1. Die Autoren nehmen deshalb an, daß bei der Organometalladdition Teilracemisierung eintritt:



5.2.1.3 Typ C: Chiralitätstransfer auf achirale Substrate

Eine dritte Gruppe von exo-Brevicomin-Synthesen geht von achiralen Startmaterialien aus und führt die optische Aktivität mit chiralen Hilfsreagenzien ein[64-66]. Als Induktoren sind enantiomere Weinsäureester[64] (Sharpless-Epoxidation) und Terpene[65,66] eingesetzt worden. Zwei dieser Synthesen werden im folgenden aufgeführt:

(+)-1 nach Oehlschlager[64]



(-)-1 nach Wuts[65]

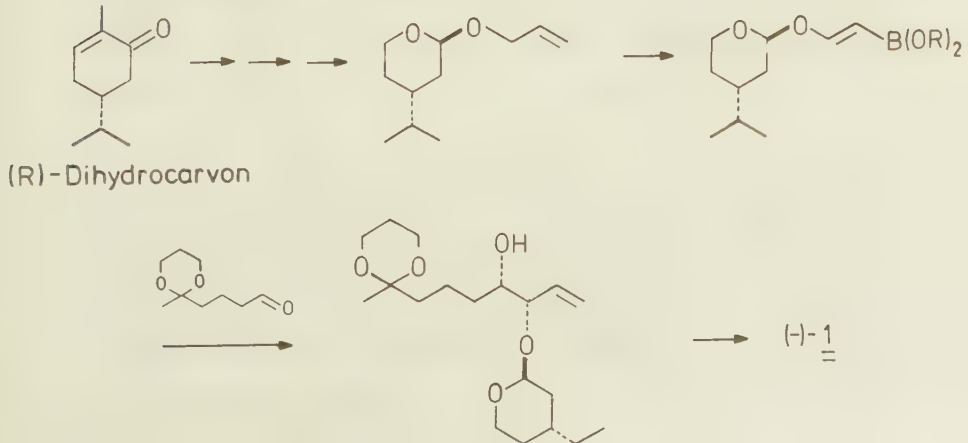


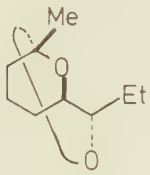
Tabelle 9: Übersicht über alle bekannten Synthesen für (+)-1 bzw. (-)-1

Nr.	Typ [1]	Edukt bei A und B/ Induktor bei C	Stufen/Ausb. (%) [2]	$[\alpha]_D$ (c=1-3 in Et_2O) (+)-1	(-)-1	Jahr/Lit.
1	A	Weinsäure	18/1 [3]	84.1	-80.0	1974/55
2	A	"	11/10 [3]	-.-	-67.5	1977/56
3	A	"	7/36 [3]	81.6	-.-	1982/58
4	A	"	11/4.5	72.1	-73.6	1986/57
5	A	D-Glucose	10/20 [4]	81.5	-.-	1982/9
6	A	"	7/18 [5]	82.4	-.-	1983/59a
7	A	"	9/3 [5]	-.-	-73	1985/59b
8	B	L-Prolin	9/ [6]	50.3	-.-	1983/43
9	B	43b	11/ [6]	74.0	-.-	1983/61
10	B	43a/46a	7/ [6]	70	-66	1981/60
11	B	10	8/21-29	80.9	-80.3	1985/63
12	B	L-Glutaminsäure	11/37	64.8	-.-	1985/62
13	C	Pinandiol	8/ [6]	81.1	-.-	1983/66
14	C	(+)- bzw. (-)-DET	7/25	59.0	-60.6	1982/64
15	C	(R)-Dihydrocarvon	9/ [6]	-.-	-60.0	1984/65

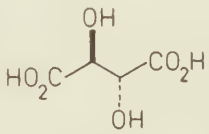
1) Typ A: Chiral-pool-Synthesen, Typ B: Asymmetrische Synthesen mit α-Alkoxyaldehyden, Typ C: Chiralitätstransfer-Reaktionen; 2) Zur Berechnung wurden gegebenenfalls Literaturhinweise verwendet; 3) Ab Weinsäurediethylester (38); 4) Ab Diacetonglucose; 5) Ab Methyl-α-D-glucopyranosid; 6) Ausbeuten nur für einzelne Reaktionsschritte angegeben oder aus sonstigen Gründen nicht nachvollziehbar.

5.2.2 (+)- und (-)-endo-Brevicomin

Weinsäure als Startmaterial für eine Synthese kommt hier nicht in Betracht, da man für die benötigte erythro-1,2-Diol-Struktur von der (optisch inaktiven) meso-Weinsäure ausgehen müsste.



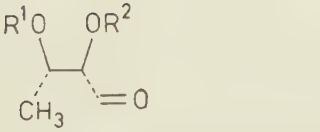
(+)-35

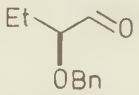


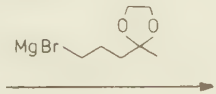
42

meso-Weinsäure
(optisch inaktiv)

Fuganti[60,61] synthetisierte alle vier Brevicomin-Isomeren aus den über Glucose-Fermentation zugänglichen Aldehyden des Typs 43 und 46. Umwandlung von 43a in 28b und anschließende Grignard-Reaktion lieferte die Alkohole 44 und 45 (60:40), die nach saurer Hydrolyse und katalytischer Hydrierung ein entsprechendes Gemisch von (-)-1 und (+)-35 ergaben. Analoge Umwandlung von 46 über 29b führte zu (+)-1 und (-)-35. Die Pheromone wurden durch präparative Gaschromatographie getrennt.



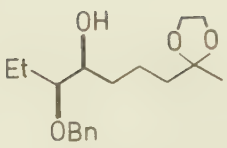




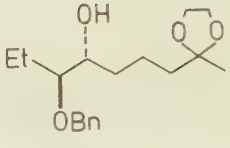
43a: $R^1 = R^2 =$

43b: $R^1 = R^2 = >C(CH_3)_2$

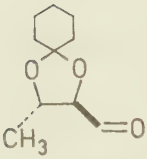
28b



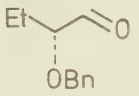
44



45



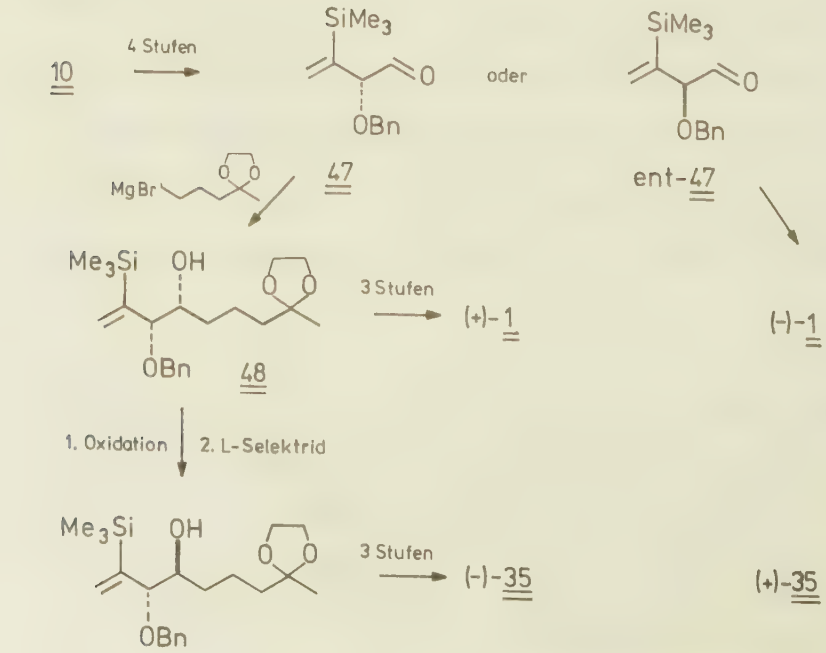
46a



29b

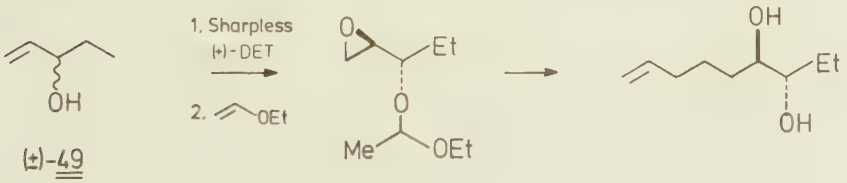
(+)-1 (-)-35

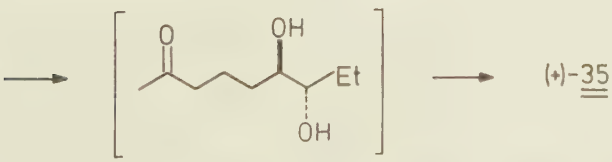
Sato[63] benutzte die aus (R)-10 dargestellten α-Alkoxyaldehyde 47 und ent-47:



48 bzw. ent-48 sind daraus stereoselektiv (98%de) herstell= bar und lassen sich durch Inversion der 4-OH-Gruppe in die erythro-Alkohole überführen. Die Methode erlaubt ebenfalls den Zugang zu allen vier Isomeren mit Ausbeuten von 13 bis 20% für 35 und 21 bis 29% für 1.

Schließlich entwickelte Mori[67] eine verblüffend kurze Synthe= se für (+)- und (-)-endo-Brevicomin über die Sharpless-Epoxi= dation von Allylalkohol 49, die im Sinne einer kinetischen Enantiomeren-Differenzierung verläuft: verwendet man (+)-DET als Induktor, wird nur das (S)-Enantiomere epoxidiert, der (R)-Antipode bleibt unverändert. Da die Einzelschritte dieser Se= quenz mit teilweise sehr schlechter chemischer Ausbeute ver= laufen, verbleibt nach fünf Stufen ab 49 nur eine effektive Ausbeute von 2.3%!

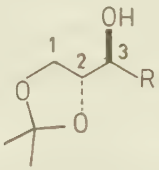




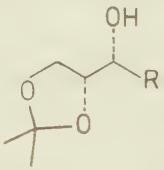
6. Stereokontrollierte Synthese von endo- und exo-Brevicomin aus (R)-Isopropylidenglycerinaldehyd

6.1 Grundgedanke und Motiv

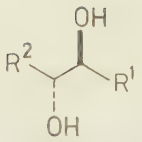
Die aus (R)-10 erhaltenen Organometalladdukte 11 und 12 mit ihren beiden definierten Chiralitätszentren erschienen zur Darstellung der vier möglichen Stereoisomere des allgemeinen Typs 50 und 51 geeignet, da



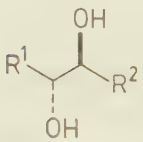
11



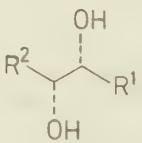
12



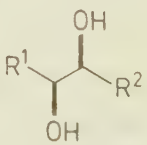
50



ent-50



51



ent-51

1) Alle OH-Gruppen differenzierbar sind und deshalb je nach Not= wendigkeit durch einfache Schutzgruppenoperationen manipuliert werden können: von den beiden sekundären Hydroxylgruppen liegt eine frei vor (C-3), während die andere (C-2) im Isopropyliden= ring ketalisiert ist. Nach Schutz von 3-OH kann andererseits zwischen primärem OH an C-1 und sekundärem OH an C-2 differen= ziert werden.

2) Als Rest R in 11 und 12 (R^1 oder R^2 in 50 und 51) kann jede funktionelle Gruppe eingeführt werden, aus der sich ein organometallisches Reagens (RM) bilden läßt. Die Abwandlung der Doppelbindung z. B. in 11e/12e eröffnet weitere Möglichkeiten.

3) Die nucleophile Addition an 10 liefert selektiv das anti-Produkt, aus dem durch Mitsunobu-Inversion[68] die syn-Struktur zugänglich sein sollte.

Für die Darstellung von 50/51-Derivaten muß dann noch Folgendes getan werden:

1) Konfigurationserhaltender Ersatz der primären CH_2O-Funktion durch den gewünschten Rest R^1 bzw. R^2.

2) Gegebenenfalls Umwandlung von 50 in 51.

3) Suche nach einer effizienten Lösung des threo/erythro-Trennproblems.

4) Falls nötig Funktionalisierung eines oder beider Reste R^1/R^2.

Als Anwendungsbeispiel für eine solche Strategie sahen wir die enantio - und diastereoselektive Synthese von (+)-und (-)-35 an, da diese zum damaligen Zeitpunkt noch nicht auf stereokontrolliertem Weg synthetisiert worden waren.

Für (+)- und (-)-exo-Brevicomin sind, wie in Kap. 5.2. ausgeführt, bereits mehrere Synthesen bekannt. Unter diesem Gesichtspunkt war deren Herstellung sicherlich nicht mehr attraktiv. Zwei Gründe sprachen dennoch dafür, homochirales 1 zu synthetisieren:

1) Die in der Literatur zitierten Drehwerte in Ether (vgl. Tab.9) für (+)1 schwanken zwischen 59.0 und 84.1°, diejenigen für (-)1 zwischen -60.6 und -80.3°, ohne daß dafür von den Autoren plausible Gründe angegeben wurden oder bei dem jeweiligen Syntheseweg Racemisierungsmöglichkeiten ersichtlich wären.
Um den Sachverhalt zu klären, wollte ich das aus 11 bzw. 12 hergestellte exo-Brevicomin und dessen Vorstufen genauer auf Enantiomerenreinheit prüfen.

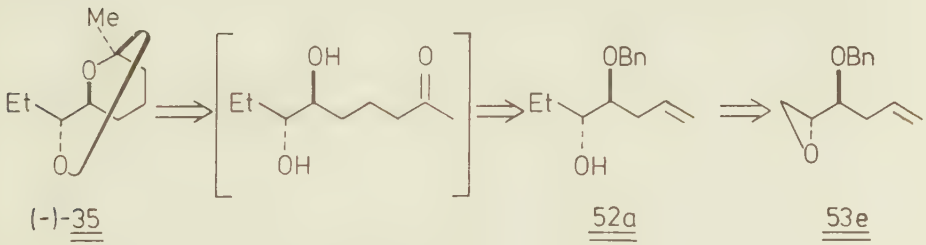
2) Es sollte demonstriert werden, daß aus einem chiralen Edukt (Isopropylidenglycerinaldehyd) alle denkbaren vier Stereoisomere synthetisiert werden können.
Die Untersuchungen über die spezifische Aktivität von 1 und 35 (vgl. Kapitel 5.1.) zeigen am Beispiel dieses Naturstoffs, daß ein solches Ziel auch aus praktischen Gründen erstrebenswert sein kann.

6.2. Retrosynthetische Betrachtungen

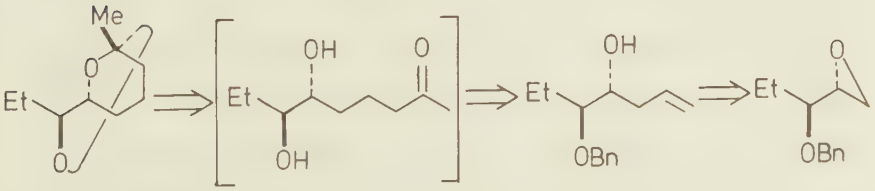
(-)-35 bzw. dessen offenkettiger Vorläufer läßt sich retrosynthetisch auf das teilgeschützte Diol 52a zurückführen (Schema 4). Letzteres besitzt die Konfiguration von Epoxid 53e und sollte aus diesem zugänglich sein.
53e wiederum ist auf dem in Schema 5 skizzierten Weg aus 10 über das erythro-Addukt 11d darstellbar.

Da in einem erythro-1,2-Diolderivat wie 50 bzw. ent-50 die beiden Reste R^1 und R^2 enantiotop sind, erhält man ent-50 dementsprechend aus 50 durch Vertauschen von R^1 und R^2. Übertragen auf die Synthese des zu (+)-35 führenden Alkohols 54a bedeutet dies, daß die beiden Reste am 1,2-Diol in umgekehrter Reihenfolge eingeführt werden müssen: zuerst die Ethylgruppe durch erythro-selektive Addition an 10 und danach die Allylfunktion durch Alkylierung von Epoxid 53b (Schema 6).

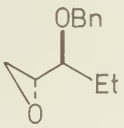
Schema 4:



(-)-35 52a 53e

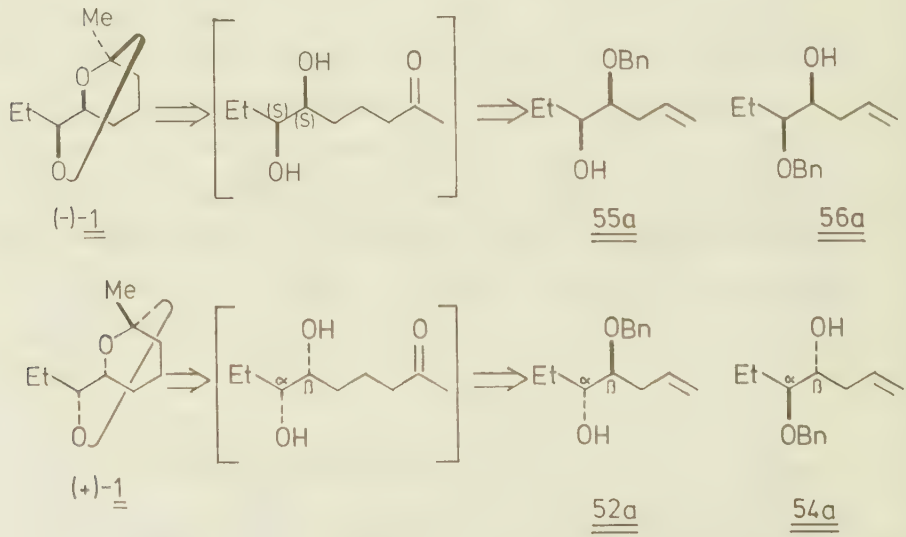


(+)-35 54a ≙ 53b



(-)1 geht retrosynthetisch aus den threo-Alkoholen 55a und 56a hervor, die -bis auf die unterschiedliche Position der Benzyl-Schutzgruppe identisch sind (s. Schema 5). Aufgrund der Homotopie der beiden am threo-1,2-Diol fixierten Reste (50 vs. ent-50) gelangt man sowohl durch α-Inversion von 52a als auch durch β-Inversion von 54a zur (S,S)-Konfiguration von (-)-1.

Schema 5:



Die (R,R)-Verknüpfung in (+)-1 ist in der syn-Struktur des bei der nukleophilen Addition an 10 im Unterschuß gebildeten 12 und dessen Folgeprodukten bereits vorgegeben. Die β-Inversion von 52a bzw. α-Inversion von 54a ermöglicht einen Zugang zu (+)-1 aus den erythro-Verbindungen.

6.3. Herstellung substituierter 1,2-Diole als Schlüsselverbindungen für die Synthese von endo- und exo-Brevicomin

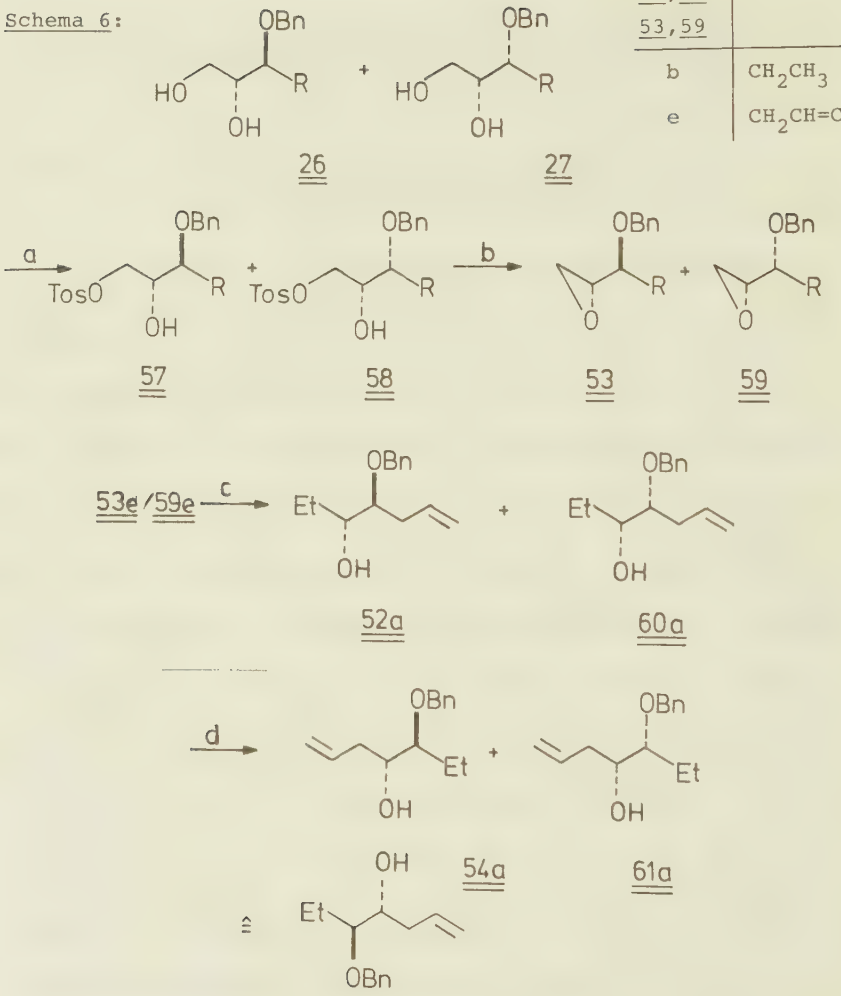
6.3.1. 52a und 54a aus 11e/12e bzw. 11b/12b

Der Syntheseweg geht aus Schema 6 hervor. Ausgehend von dem 86:14 - Gemisch 11e/12e (R=Allyl), das bei der Reaktion von 10 mit Diallylzink entsteht, erhielt ich nach Veretherung zu 24e/25e und saurer Hydrolyse ein entsprechendes 26e/27e-Gemisch (Kap. 4.2, Schema 1). Zur Substitution der primären CH_2OH-Funktion durch die Ethyl-Gruppe wurden durch Veresterung mit einem Äquivalent Tosylchlorid die 1-Tosylate 57e/58e hergestellt und das Rohgemisch mit Natriummethanolat zu den Epoxiden 53e bzw. 59e cyclisiert. Die Spaltung mit Methylcyanocuprat lieferte vollkommen regioselektiv die diastereomeren Alkohole 52a und 60a, wenn die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -35 und -40°C durchgeführt wurde. Kam der Ansatz jedoch vorzeitig auf höhere Temperaturen (-25 bis -20°C), so bildete sich auch das Regioisomere 62a (ca 8%), das im ^{1}H-NMR an dem Methyldublett bei 0.85 ppm zu erkennen war (Abb.5). Da die Abtrennung von 62a auf dieser Stufe nicht gelang, wurde dieser Ansatz mit Essigsäureanhydrid verestert und das durch präparative HPLC isolierte Acetat 62b charakterisiert.

Diastereomerenreines 52a konnte im Multigramm-Maßstab ebenfalls durch präparative HPLC aus den 52a/60a-Gemischen erhalten werden.

Schema 6:

26,27 57,58 53,59	R
b	CH_2CH_3
e	$CH_2CH=CH_2$



a: 1-1.05 Äquiv. Tosylchlorid, Pyridin, 2 Std. -5°C, dann 12 Std 25°C; b: NaOMe/MeOH, $CHCl_3$, 0 - 25°C, 30 Min.;

c: $(CH_3)CuCNLi$, Et_2O, 4 Std. -40°C, 82%

d: Vinylmagnesiumbromid/10% CuI, THF, 3 Std. -45°C, 75%

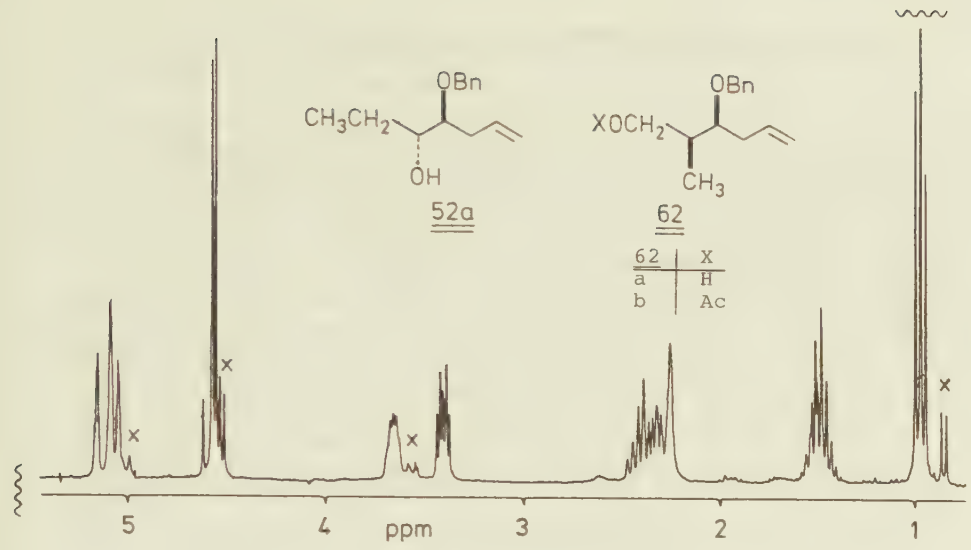
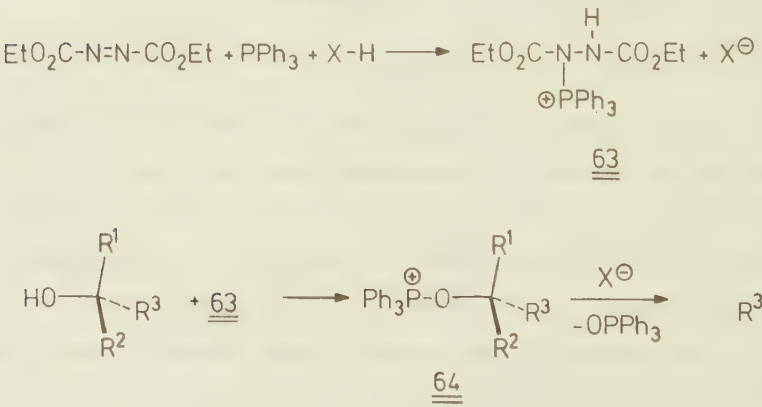


Abb 5: ^{1}H-NMR eines Gemisches von 52a und 62a bei 270 MHz in $CDCl_3$ (Die Signale von 62a sind markiert)

54a und 61a wurden auf analogem Weg hergestellt. Nach Überführung des aus 10 und Ethylmagnesiumbromid erhaltenen 84:16-Gemisches von 11b und 12b in die Tosylate 57b und 58b kristallisierte etwa die Hälfte des gebildeten 57b in diastereomerenreiner Form aus dem Rohprodukt aus. 57b und das in der Mutterlauge verbliebene 57b/58b-Gemisch wurden deshalb gesondert weiterverarbeitet. Nach Epoxidierung und Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid/CuI in THF bei -40 bis -50°C, letztere verlief ebenfalls vollkommen regioselektiv, erhielt ich 54a bzw. ein Gemisch von 54a und 61a, das durch präparative HPLC aufgetrennt werden konnte.

6.3.2. Mitsunobu-Inversion von 52a und 54a

Neben mehreren denkbaren Inversionsmethoden für sekundäre Alkohole bot sich besonders die Methode von Mitsunobu[68] an, von der bekannt ist, daß sie vollkommen S_N2 stereospezifisch und und mit befriedigenden chemischen Ausbeuten verläuft.
Bei dieser Reaktion setzt man den Alkohol zusammen mit Azodiethyldicarboxylat, Triphenylphosphan und einer C-H-aciden Komponente in wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln um.
Das intermediär entstehende Hydrazoester-Derivat 63 wird vom Alkohol-Sauerstoff unter Bildung von 64 und Hydrazoester substituiert. Der Rückseiten-Angriff von X^- auf 64 liefert letztlich Triphenylphosphinoxid und das Inversionsprodukt 65.

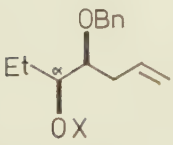


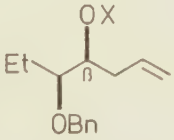
Verwendet man als saure Verbindung (X-H) Carbonsäuren, so fällt 65 als Ester an, der leicht in den entsprechenden Alkohol gespal=

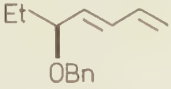
ten werden oder -je nach Syntheseplan - als Schutzgruppe für die OH-Funktion dienen kann.

Die α-Inversion von Alkohol 52a mit Benzoesäure als C-H-acider Komponente verlief trotz Verwendung reinster Reagenzien unvollständig. Nach chromatographischer Aufarbeitung wurden neben 38.2% des gewünschten Esters 55c auch ca. 35% des eingesetzten Eduktes rückisoliert. Mitsunobu-Reaktion mit p-Nitrobenzoesäure erbrachte ebenfalls keinen quantitativen Umsatz, die Ausbeute an Ester 55b lag jedoch nach Rückgewinnung von 52a und nochmaliger Umsetzung des Restmaterials bei immerhin 68%.

Die β-Inversion von 54a mit p-Nitrobenzoesäure verlief zwar mit vollem Stoffumsatz, jedoch bildeten sich neben 56b auch ca. 25% Eliminierungsprodukt 66. Das isolierte Produktgemisch wurde schonend mit Kaliumcarbonat in Methanol bei Raumtemperatur verseift und anschließend Alkohol 56a von 66 durch Flashchromatographie abgetrennt.







66

55	X
a	H
b	$COC_6H_4NO_2$
c	COC_6H_5

56	X
a	H
b	$COC_6H_4NO_2$

6.4 Enantiomerenreinheit der dargestellten 1,2-Diol-Derivate

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die wesentlichen analytischen Daten der für die Synthese von endo- und exo-Brevicomin dargestellten, diastereomerenreinen Zwischenverbindungen. Beim Vergleich von Nr. 6 mit Nr. 7 in Tab. 10 ist festzustellen, daß die Drehwerte von 61a und seinem durch Mitsunobu-Inversion von 54a erhaltenem Enantiomeren 56a dem Betrag nach nicht übereinstimmen! Geht man davon aus, daß 54a bzw. 56a enantiomerenrein waren (dies bestätigte sich später), so läßt sich für 61a ein ee-Wert von lediglich 48% berechnen.

Tabelle 10: Ausbeuten und Drehwerte hergestellter 1,2-Diole

Nr.	Verbindung	Edukt(e)	chem.Ausb. (%)/ Stufen ab 10	Diastereomerentrennung von	Trennmeth.	$[\alpha]_D^{20}$/c (in $CHCl_3$)
1	52a	11e/12e	34.2/6	52a/60a	HPLC	2.1/2.2
2	60a	"	"	"	"	-22.5/2.0
3	60a	12e	27.4/6	11e/12e	"	-43.5/2.5
4	54a	11b/12b	39.8/6	57b/58b	Krist.	7.8/1.5
5	54a	"	29.7/6	54a/61a	HPLC	7.6/1.7
6	61a	"	29.7/6	"	"	-14.1/1.4
7	56a =ent-61a	54a aus Nr. 4	21.1/8	siehe 4	siehe 4	+29.5/1.7

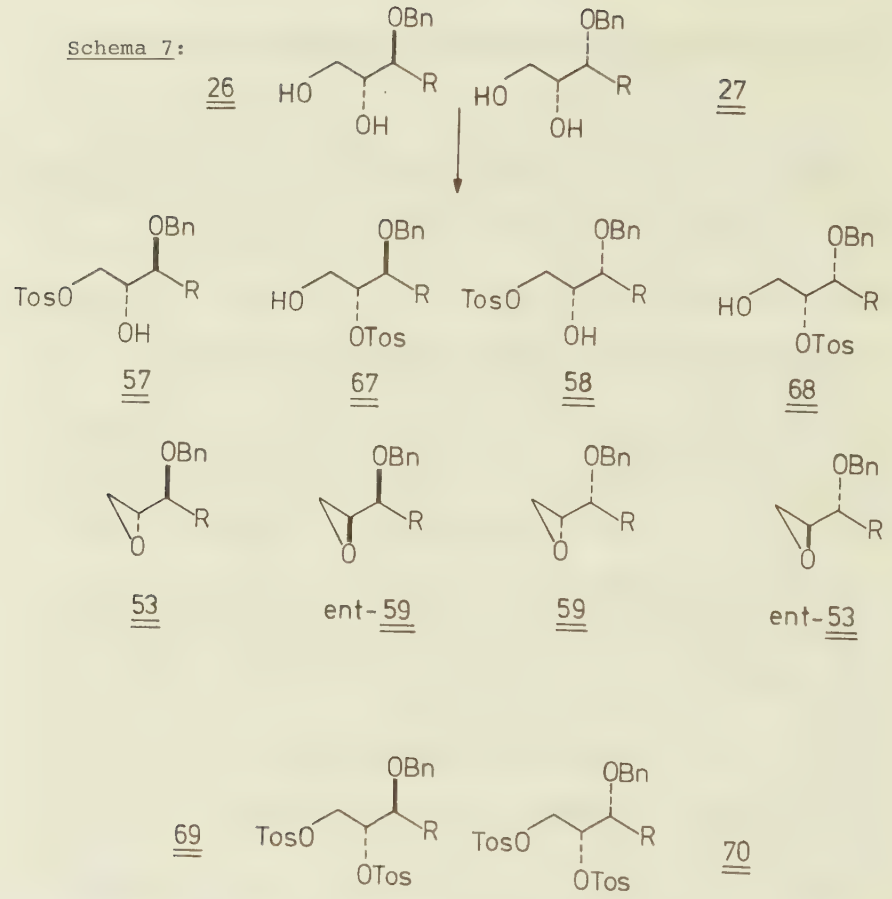
Dieser zunächst überraschende Befund bedurfte der Aufklärung. Da die Enantiomerenreinheit der Organometall-Addukte 11 und 12 bereits durch Mosher-Analyse (vgl. Kap. 3.5) abgesichert war, mußte der Verlust an optischer Aktivität bei einer der in Schema 6 aufgeführten Reaktionen aufgetreten sein.

6.4.1 Genaue Untersuchung der Tosylierungs-Reaktion

Es konnte nachgewiesen werden, daß die Reaktion der Glykole 26 und 27 mit Tosylchlorid in Pyridin entgegen den Erwartungen nicht vollkommen regioselektiv an der primären OH-Gruppe erfolgte. Im Rohgemisch der Tosylierung befanden sich neben den primären Tosylaten 57/58 die sekundären Tosylate 67 bzw. 68, die Ditosylate 69 und 70 sowie etwa 5% unumgesetztes Diol.
Da bei der Cyclisierung mit Natriummethanolat aus 67 ent-59 und aus 68 ent-53 entsteht, bilden sich die Epoxide 53 und 59 nicht in enantiomerenreiner Form, wenn erythro/threo-Gemische primärer und sekundärer Tosylate eingesetzt werden (Schema 7).

^{1}H-NMR-Spektroskopie ist für die eindeutige Analytik der erhaltenen Tosylat-Gemische ungeeignet. Deshalb untersuchte ich die Rohansätze durch analytische HPLC, was eine sichere Identifizierung der in relativ geringen Mengen vorhandenen Nebenprodukte 67 und 68 ermöglichte.

Schema 7:



In Tab.11 sind die analytischen Untersuchungen zusammenge= faßt. Man erhält daraus folgendene Detailinformationen:

1) Die Reaktion läuft zwischen -15 und 0°C noch mit befriedi= gender Umsatzrate ab, bei -25°C jedoch erfolgt auch nach 114 Std. keine vollständige Tosylierung mehr.

Tabelle 11: Analytisch untersuchte Tosylierungs-Reaktionen

Nr.	Edukt(e)	Reaktionsbedingungen	Verhältnis [1] primär:sekundär	Umsatz [2]
1	26b/27b (84:16)	1 Std. -5°, 14 Std. RT	95 : 5	ca. 95%
2	26e/27e (86:14)	1 Std. -10°C, 20 Std. RT [3]	94 : 6	ca. 95%
3	26e/27e (60:40)	1 Std. -5°C, 18 Std. RT [4]	93 : 7	ca. 95%
4	26e	9 Std. -10°C [3]	96.5:3.5	> 95%
5	27e	2 Std. -10°C 18 Std. RT [4]	94 : 6	> 90%
6	26e/27e (86:14)	114 Std. -25°C [4]	-------	< 50%
7	"	1 Std. -10°C, 119 Std. RT [5]	-------	ca. 40%

1) Bestimmt durch HPLC; Trennbedingungen: Hexan/Isopropanol (1%), Lichrosorb Si 60 Me (2x250mm), 3ml/min., 155 bar, RT(58e) 10.48 min., RT(57e) 12.65 min., RT(68e) 19.43 min., RT(67e) 19.95 min.; High Speed Nucleosil 100 (4x60mm), 2 ml/min., 64 bar, RT(58b) 0.94 min., RT(57b) 1.12 min., RT(68b) 1.38 min., RT(67b) 1.51 min.; RI-Detektion, ±2% Fehlergrenze

2) ^{1}H-NMR bzw. DC; 3) Edukt in 8-10ml Pyridin/g vorgelegt, Tosylchlorid in ca. 5ml Pyidin/g zugetropft; 4) Edukt in 8ml $CHCl_3$+1ml Pyridin/g vorgelegt; 5) 60ml Pyridin/g Edukt

2) Man muß davon ausgehen, daß im Reaktionsprodukt stets auch die sekundären Tosylate 67 bzw. 68 in Mengen zwischen 3 und 7% vorliegen. Der Einfluß der Reaktionstemperatur und des verwendeten Lösungsmittels (Pyridin oder Chloroform) auf das Produktverhältnis scheint nicht signifikant zu sein; die festgestellten Schwankungen liegen innerhalb der Fehlergrenzen der mit HPLC-Analytik möglichen Präzision.

3) Bemerkenswerterweise entstehen auch immer die Ditosylate 69 und 70, während gleichzeitig zwischen 5 und 10% des Eduktes unumgesetzt bleiben.

Um sicherzustellen, daß es sich bei den in den Chromatogrammen auftretenden Nebenpeaks tatsächlich um sekundäre Tosylate handelt, wurde 68e mittels präparativer HPLC-Trennung aus dem durch Tosylierung von diastereomerenreinem threo-Glykol 27e erhaltenen Rohgemisch (58e, 68e und 70e, Nr.6 in Tab.11) isoliert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 68e (Abbildung 6) zeigt für das veresterte 2-H eine deutliche Tieffeld-Verschiebung gegenüber dem 2-H von 58e (Abb.7). Charakteristisch ist auch die jeweilige, durch OH-Kopplung verursachte Verbreiterung der Signale der beiden 1-H (68e) bzw. von 2-H in 58e.

68e ergab nach Umsetzung mit Natriummethanolat in $CHCl_3$ ent-53e, das durch HPLC, ^{1}H-NMR und Drehwertvergleich identifiziert und charakterisiert wurde.

68e ent-59e

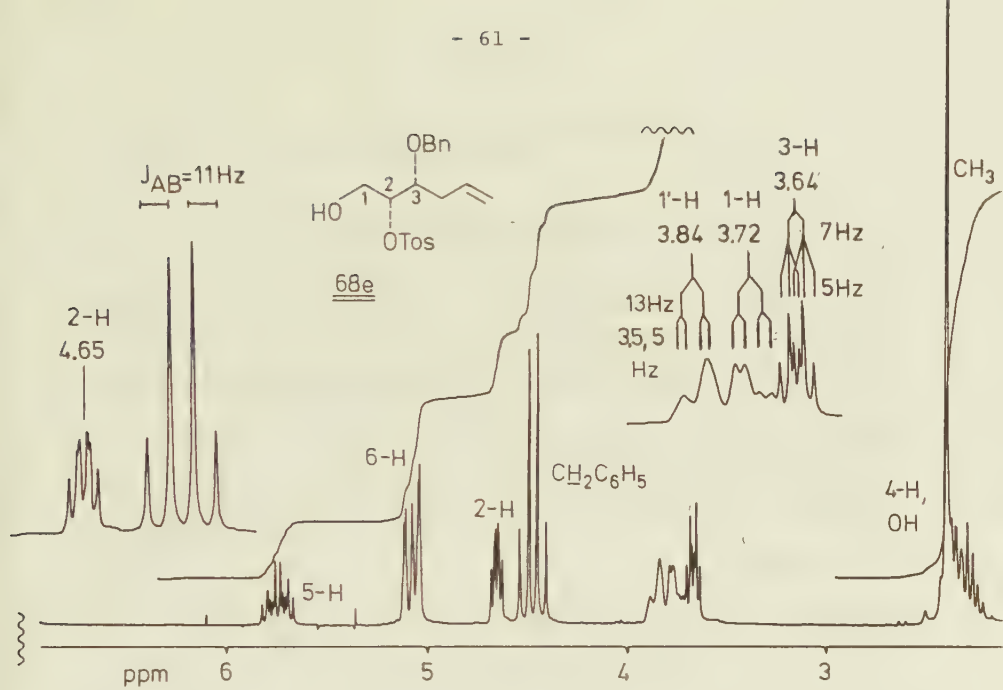


Abb 6: ^{1}H-NMR-Spektrum (Teilbereich) von 68e (270 MHz, $CDCl_3$)

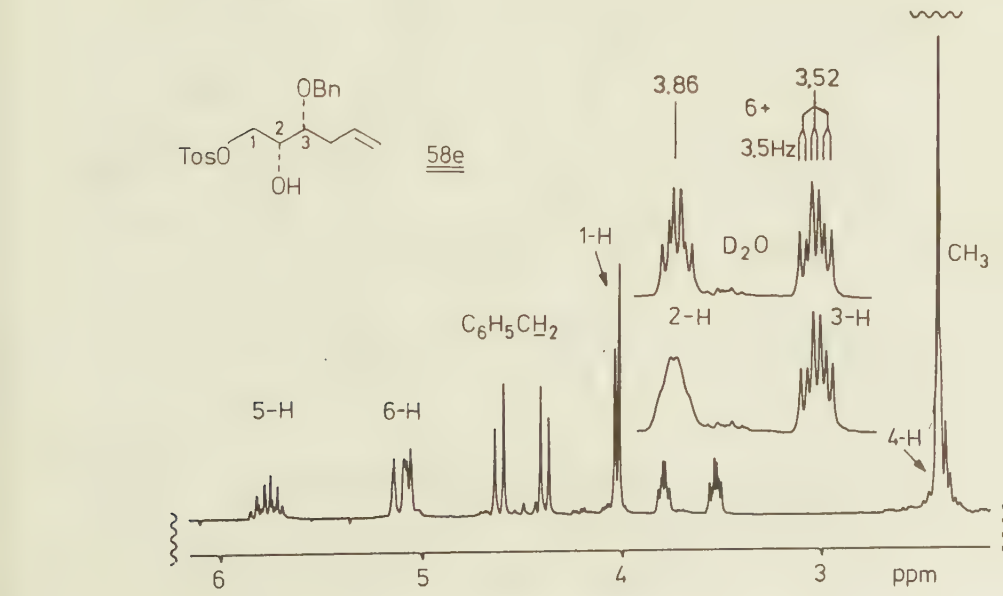


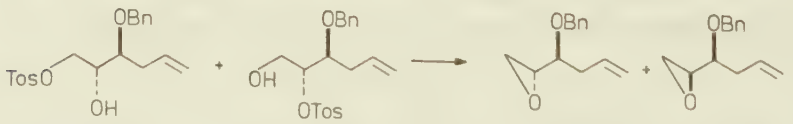
Abb. 7: ^{1}H-NMR-Spektrum (Teilbereich) von 58e (270 MHz, $CDCl_3$)

6.4.2 Umsetzung der Tosylate mit Basen

6.4.2.1 Primäre und sekundäre Monotosylate

Das in Exp. 5 (Tab.11) erhaltene Gemisch von 57e und 67e (96.5:3.5) wurde mit verschiedenen Basen cyclisiert und das Produktverhältnis (53e:ent-59e) mit analytischer HPLC untersucht. Tabelle 12 zeigt, daß bei allen durchgeführten Reaktionen sowohl 57e als auch 67e abreagiert. Eine selektive Umsetzung von 57e oder 67e war damit unter den gewählten Bedingungen nicht zu erreichen.

Tabelle 12: Reaktion eines Gemisches von 57e und 67e (ca.96.5:3.5) zu 53e und ent-59e



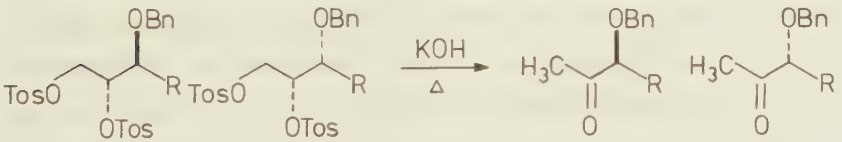
57e 67e 53e ent-59e

Nr.	Base/ Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Verhältnis [2] 53e : ent-59e	Ausbeute (%)
1	NaOMe/MeOH	30 Min. 0°C [1] dann 1 Std. RT	98 : 2	78
2	NaOMe/MeOH	30 Min. 0°C [1]	97 : 3	76
3	DBU in THF	48 h bei RT	98 : 2	72
4	KOH/MeOH	36 h bei RT	98 : 2	75

1) Tosylat als ca. 10%ige Lösung in $CHCl_3$ vorgelegt, dann Methanolat bei 0°C langsam zugetropft.
2) Hexan/Ethylacetat (96:4), Lichrosorb 60 Me (4x120mm), 2ml/min., 45 bar; RT(53e) 3.88 min., RT(ent-59e) 4.90 min..

6.4.2.2 Ditosylate (69 und 70)

In den für die Cyclisierung mit Natriummethanolat eingesetzten Tosylat-Rohgemischen waren auch die Ditosylate 69 und 70 enthalten. Um auszuschließen, daß diese an der Entstehung der "falschen" Epoxide beteiligt waren, wurden 69b und ein 86:14-Gemisch aus 69e und 70e aus den entsprechenden Monotosylaten hergestellt und unter identischen Bedingungen mit Methanolat umgesetzt. Dabei war im DC auch nach 140 Std. Rühren bei Raumtemperatur kein Epoxid nachweisbar.
Erhitzte man jedoch 69 oder 70 zusammen mit überschüssigem KOH in Methanol oder DMF ca. 6 Std. am Rückfluß, so bildeten sich als Endprodukte die Ketone 71 und 72.



69 70 71 72

6.4.3. Konsequenzen für die Enantiomerenreinheit der hergestellten Diol-Derivate.

Aus der beobachteten primär/sekundär-Selektivität der Tosylierung von 26 und 27 ergeben sich die folgenden praktischen Auswirkungen:

1) Um aus der in 6.2. beschriebenen Reaktionsfolge vollkommen enantiomerenreine Verbindungen zu erhalten, sollte nach Möglichkeit das primäre Tosylat 57 oder 58 in regioisomeren- und diastereomerenreiner Form isoliert und cyclisiert werden. 57b, das durch Kristallisation aus dem Rohprodukt der Tosylierung von 26b/27b abgetrennt werden kann, liefert z. B. enantiomeren- und diastereomerenreine Folgeprodukte.
Die Cyclisierung der aus der Tosylierung von diastereomerenreinem Glykol 26 oder 27 erhaltenen Tosylate führt zu Oxiranen und Folgeprodukten, die zwar mit ihren Diastereomeren verunreinigt, jedoch enantiomerenrein sind.

2) Setzt man Tosylat-Gemische um, die aus 26/27-Gemischen hergestellt wurden, so erhält man nicht-enantiomerenreine Folgeprodukte. Das Ausmaß der Racematbildung ist allerdings für threo und erythro-Verbindung verschieden, wenn -wie im vorliegenden Fall- ein Diastereomeres im Überschuß vorliegt. Für die in Kap. 6.2 beschriebene Reaktionsfolge zur Umwandlung von 26/27-Gemischen in Epoxide läßt sich, ein primär/sekundär-Verhältnis von 94:6 vorausgesetzt, die in Tabelle 13 dargestellte Modellrechnung durchführen. Daraus geht eindeutig hervor, daß für die erythro-Verbindungen noch erträgliche ee-Werte (95-98%) zu erwarten sind, während die so gewonnenen threo-Isomeren wegen ihrer stark verminderten optischen Reinheit für Naturstoffsynthesen nicht mehr eingesetzt werden können.

Obwohl die Sequenz 1,2-Diol→ primäres Tosylat→ Epoxid bei der Synthese chiraler Bausteine[69] oder strukturellen Abwandlungen

Tabelle 13: Abschätzung der ee-Werte für die durch Cyclisierung von 57/58/67/68-Gemischen erhaltenen Epoxide

Nr.	Fall	Verhältnis 26:27	Verhältnis v. [1] 57 : 67 =53	67 : ent-59	58 : 59	68 :ent-53	% ee 56	% ee 57
1	e	86:14	80.8	5.2	13.2	0.8	98	43
2	b	84:16	79.0	5.0	15.0	1.0	97.5	50
3	b [2]	84:16	39.0	5.0	15.0	1.0	95.0	50

1) berechnet für eine primär/sekundär-Selektivität bei der Tosylierung von 94:6

2) berechnet für den Fall, daß 50% des entstandenen 57b durch fraktionierte Kristallisation abgetrennt werden.

an Kohlenhydraten[70] bereits öfter angewendet wurde, ist unseres Wissens die Bildung sekundärer Tosylate bisher noch nicht festgestellt worden. Es gibt jedoch einige Anzeichen dafür, daß auch bei anderen Autoren die hier festgestellte Unselektivität möglicherweise auftritt[71] und dies die Ursache für die verminderte optische Reinheit der Endprodukte ist.

6.4.4. Mosher-Analysen und Drehwertvergleich

Um die Enantiomerenreinheit der zu endo- und exo-Brevicomin weiterverarbeiteten Zwischenverbindungen definitiv abzusichern, führte ich weitere analytische Untersuchungen durch:

1) Mosher-Analysen:

Für 52a

Im 270 MHz-^{1}H-NMR und ^{13}C-NMR (vgl. Abb.8) des mit 22 zu 52d veresterten Alkohols 52a waren keine Signale zu erkennen, aus denen auf Teilracemisierung geschlossen werden konnte. Geht man wiederum von einer Erfassungsgrenze von 1% im ^{13}C-NMR aus, bedeutet dies einen ee-Wert von >98% für 52a und bestätigt die im vorigen Kapitel beschriebenen Erwartungen.

Für 60a

Der MTPA-Ester 60c des aus der Tosylierung von diastereomerenreinem 27e erhaltenen threo-Alkohols 60a war laut NMR-spektroskopischer Analyse ebenfalls einheitlich.

Für teilracemisisches 61a

Das aus dem 54a/61a-Gemisch durch HPLC abgetrennte threo-Isomere 61a ($[\alpha]_D^{20}$ = -14.1) war nicht enantiomerenrein. Die Analyse von ^{1}H-NMR (Abb.9) und ^{13}C-NMR ergab einen ee-Wert von etwa 48%.

Teilracemische Vergleichsproben für 52a und 60a wurden durch Addition von Ethylmagnesiumbromid an Aldehyd 28e (hergestellt aus einem 86:14-Gemisch von 26e/27e und damit teilracemisch) erhalten. Das entstandene threo/erythro-Gemisch (85:15) wurde durch präparative HPLC getrennt.

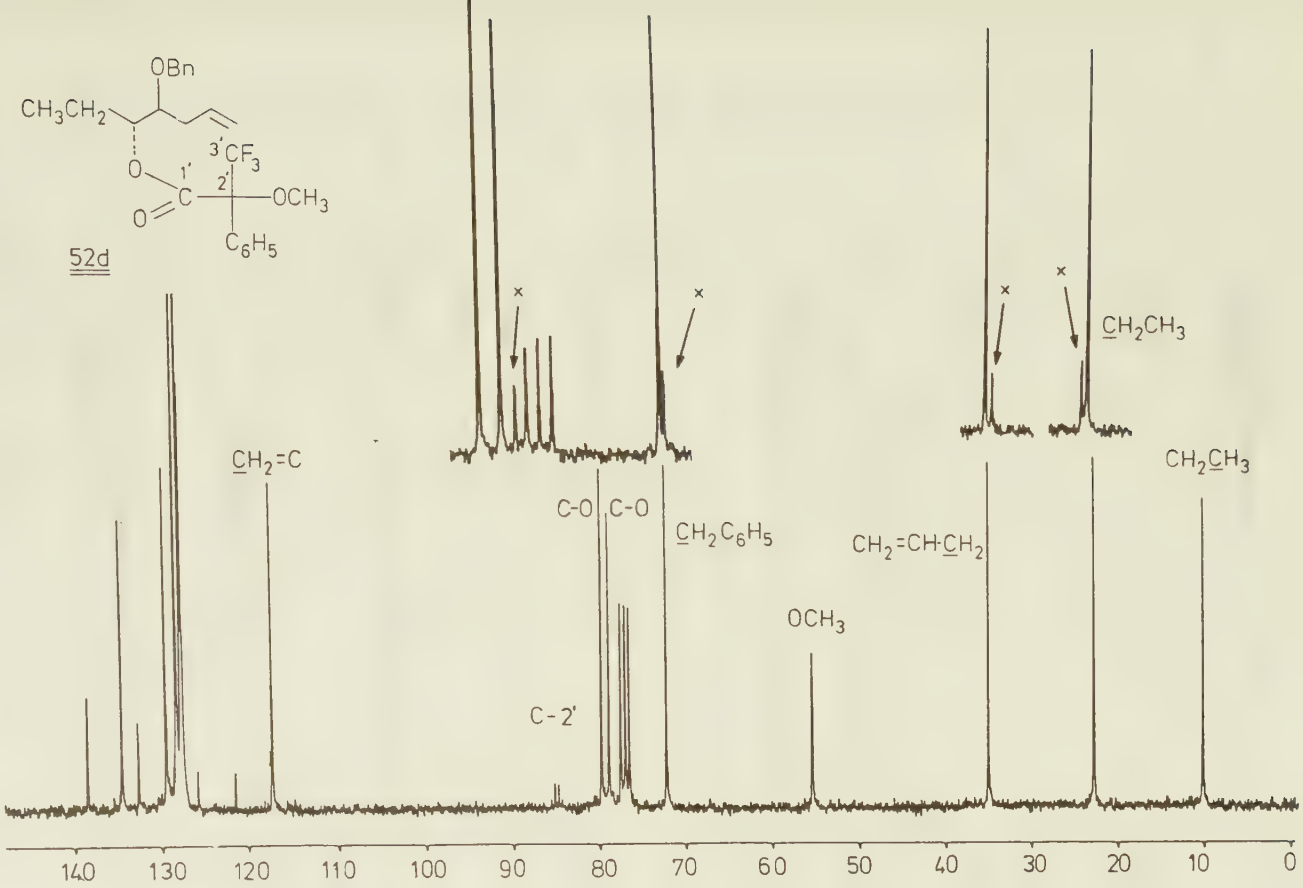


Abb. 8: ^{13}C-NMR-Spektrum von 52d in $CDCl_3$; zum Vergleich sind die charakteristischen Signale des hergestellten Teilracemats (72% ee) mit abgebildet

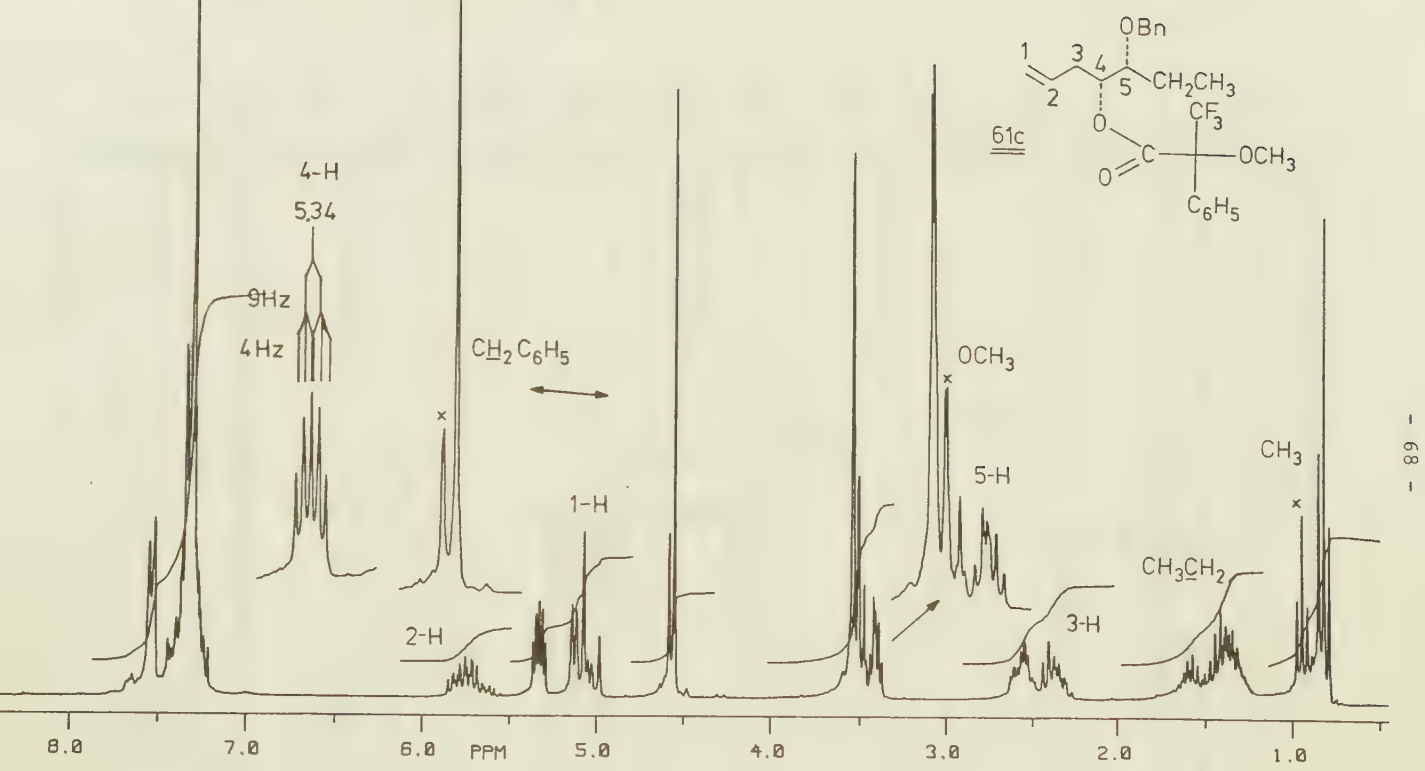
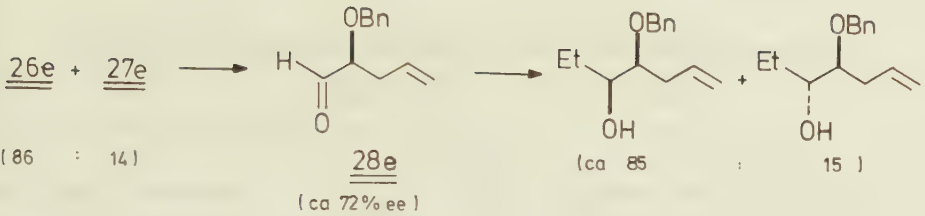
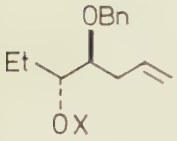


Abb. 9: ^{1}H-NMR-Spektrum von teilracemischem 61c (250 MHz, $CDCl_3$)



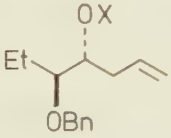
2) Drehwertvergleich

Benzylierung der Alkohole 52a, 54a, 56a, 60a und 61a lieferte die erythro-Dibenzylether 52c und 54c sowie die threo-Dibenzyl=ether 60b, 61b und 56c. Die in Tabelle 14 gegenübergestellten Drehwerte von Alkoholen und Dibenzylethern untermauern nochmals eindeutig die bisherigen Befunde: alle erythro-Verbindungen be=sitzen einen ee-Wert >95%, die threo-Alkohole 60a und 61a fal=len jedoch dann in teilracemischer Form an, wenn sie über Dia=stereomerengemische von 26 und 27 hergestellt werden.

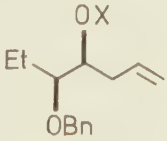


52

52,54	X
a	H
b	CH_3CO
c	Bn
d	MTPA

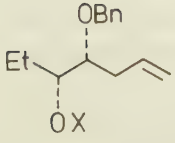


54



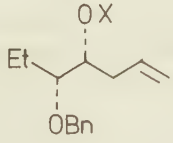
56

56	X
a	H
b	$COpC_6H_4NO_2$
c	Bn



60

60,61	X
a	H
b	Bn
c	MTPA



61

Tabelle 14: Durch Drehwertvergleich ermittelte ee-Werte für 52a, 54a, 56a, 60a und 61a

Verbindung	Herkunft [1]	Konfiguration	Enantiomeres von	$[\alpha]_D^{20}$ [2]	ee-Wert bestimmt [3]	ee-Wert erwartet [4]
52c	G	erythro	54c	4.8*	98	98
54c	G	"	52c	-4.6	96	95
54c	R	"	52c	-4.8*	98	100
60b	R	threo	56c	-8.2*	98	100
56c	R [5]	"	60b	8.1	98	100
61a	G	"	56a	-14.1	48	50
56a	R [5]	"	61a	29.5*	98	100
60a	R	"	-.-	-43.5*	98	100
60a	G	"	-.-	-22.5	48	43
54a	R	erythro	-.-	7.8*	98	100
54a	G	"	-.-	7.6	97	95

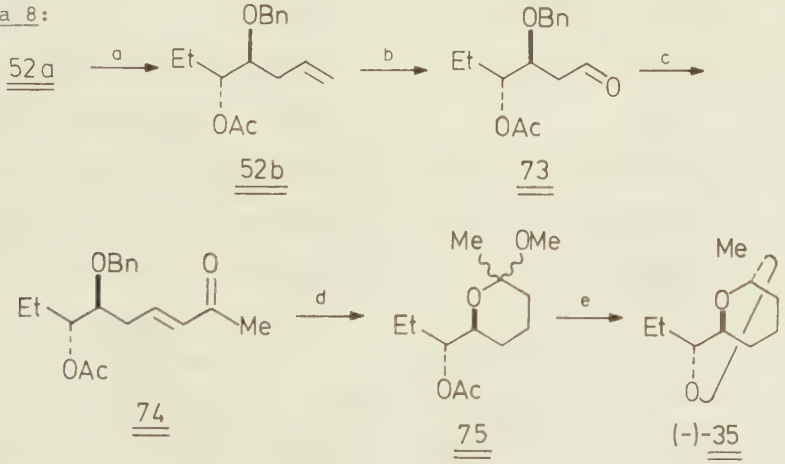
1) G: Diastereomerentrennung nach Epoxidation, R: vor Epoxidation; 2) c = 1-3 in $CHCl_3$; 3) Die mit "*" versehenen Drehwerte wurden als 100% ee zugrundegelegt; 4) laut Kap. 6.4.3.; 5) aus enantiomerenreinem 54a nach Mitsunobu-Inversion

6.5. (+)- und (-)-endo-Brevicomin aus 52a und 54a

6.5.1. (-)-35 aus 52a

Die Umwandlung von 52a in (-)-35 gelang auf dem in Schema 8 skizzierten Weg. Vor der Kettenverlängerung zum C-9-Gerüst von 35 erschien der Schutz der freien OH-Funktion angebracht. Dazu wurde das Acetat 52b hergestellt und ozonisiert. Die Reaktion von Aldehyd 73 mit Acetonyliden-triphenylphosporan in THF führte zum α,β-ungesättigten Keton 74. Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung und gleichzeitiger Spaltung des Benzylethers in salzsaurem Methanol wurde das THP-Derivat 75 isoliert. 75 kann als monocyclisches Analagon von (+)-35 auf= gefaßt werden.

Schema 8:



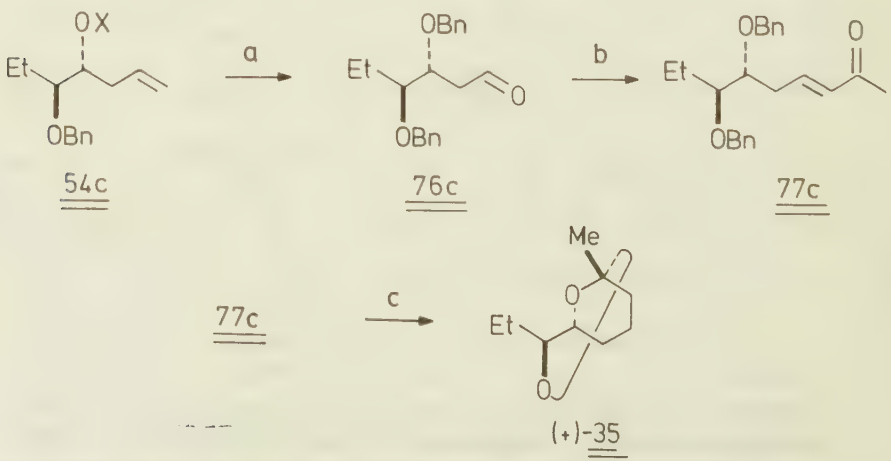
a: Ac_2O, Pyridin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin (kat.), 2 Std. 20°C, 93%; b: O_3/MeOH, -78°C, 70%; c: $Ph_3P{=}CHCOCH_3$/THF, 2 Std. Rückfluß, 76%; d: H_2, Pd/C/MeOH, HCl (kat.), 2 Std., 81%; e: 1. KOH/MeOH, 3 Std. Rückfluß; 2. 2N H_2SO_4, 84%

Verseifung von 75 mit methanolischer KOH und anschließender Behandlung mit 2N Schwefelsäure ergab (-)-35, das durch Flash=chromatographie an Kieselgel gereinigt wurde. Das sehr flüch=tige, farblose Öl hatte einen charakteristisch pfefferminzar=tigen Geruch. Nach vorsichtiger Destillation wurde für die ana=lysenreine Substanz ein Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ = -79.4 (c = 1.2, Et_2O) gemessen.

6.5.2. (+)-35 aus 54a

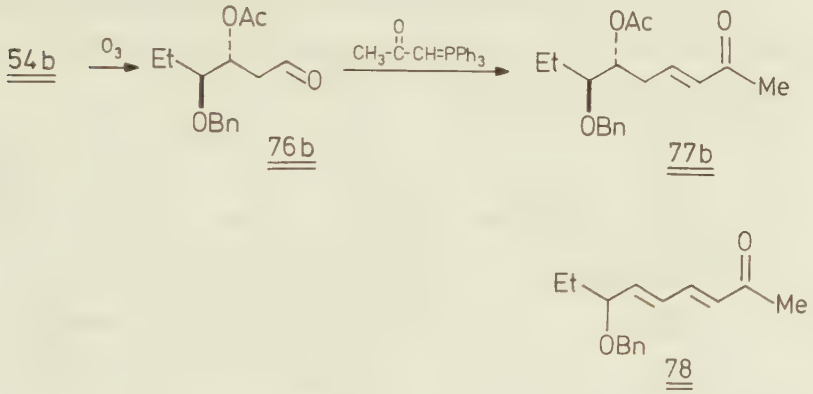
Die Sequenz von 54a nach (+)-35 kann Schema 9 entnommen werden. Dibenzylether 54c wurde über 76c in das Dibenzyloxyenon 77c überführt, das nach katalytischer Hydrierung und saurer Aufar=beitung (+)-35 ergab. Die gereinigte Substanz hatte einen Dreh=wert $[\alpha]_D^{20}$ = 76.4 (c = 1.2, Et_2O).

Schema 9:



a,b: wie b) und c) in Schema 8, 70% bzw. 79%; c: 1. wie d) in Schema 8, 2. 2N H_2SO_4, 84%

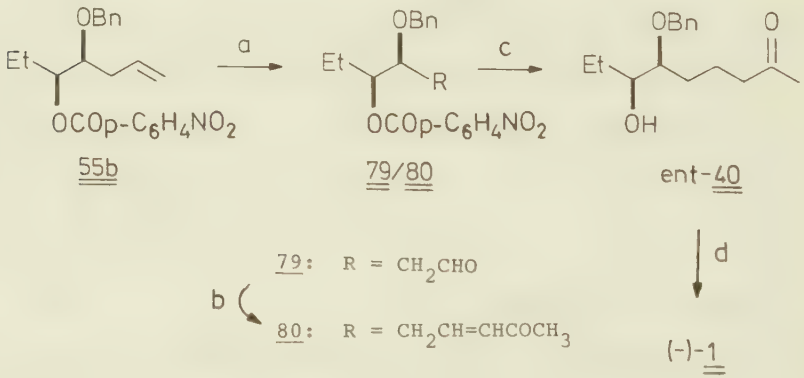
Wie Vorversuche zeigten, war der Schutz von 54a als Acetat (54b) hier ungeeignet: bei der Wittig-Reaktion von 76b bildete sich neben wenig erwartetem 77b hauptsächlich das konjugierte Dien 78. Die beiden Produkte wurden durch Flash=chromatographie getrennt und anhand ihrer ^{1}H-NMR-Spektren iden=tifiziert.



6.5.3 (-)-1 aus 55b

Die via Mitsunobu-Reaktion in 55b eingeführte p-Nitrobenzoat-Funktion wurde als Schutzgruppe für die Überführung in (-)-1 beibehalten. Das auf gewohntem Weg über 79 problemlos darstell=bare Enon 80 nahm bei der Hydrierung mit Palladium/Aktivkohle in Methanol - offenbar durch Katalysatorvergiftung bedingt - nur ca. 2.5 Moläquiv. Wasserstoff auf und ergab nach Aufar=beitung ein aus mehreren Komponenten bestehendes Rohprodukt, aus dem nach Verseifung das ε-Hydroxyketon ent-40 erhalten wurde. ent-40, dessen Antipode literaturbekannt ist[9,66], liegt bemerkenswerterweise nicht als siebengliedriges Halb=

acetal vor, sondern, wie im ^{1}H-NMR anhand der chemischen Ver=schiebung der zur C=O-Funktion α-ständigen Methylgruppe nach=weisbar, tatsächlich offenkettig wie in Schema 10 gezeichnet. Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß die Bildung eines bi=cyclischen Ketalsystems wie 1 oder 35 offenbar nur durch Cyclisierung zum Fünf- oder Sechsrings initiiert werden kann. (-)-1 konnte aus ent-40 nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylgruppe und saurer Aufarbeitung gewonnen werden. Der Dreh=wert betrug $[\alpha]_D^{20}$ = -67.0 (c = 2.0, Et_2O).



Schema 10:

---

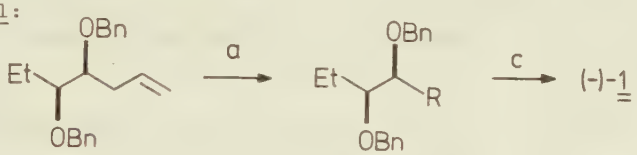
a, b: wie b) und c) in Schema 8, 84 bzw. 79%;
c: 1. H_2/Pd, MeOH, 25°C 2. KOH in MeOH, 3 Std. Rückfluß, 48%; d: wie d) in Schema 8, 77%

6.5.4 (-)-1 aus 56c; (+)-1 aus 60b

Aufgrund der in Kap. 6.5.2 beschriebenen Erfahrungen über den

Verlauf von Wittig-Reaktionen mit β-Acyloxyaldehyden wurde 56a (>98% ee) als Benzylether geschützt und gemäß Schema 11 in (-)1 umgewandelt. Das Reinprodukt hatte eine optische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -69.4$ (c = 1.2, Et_2O).

Schema 11:



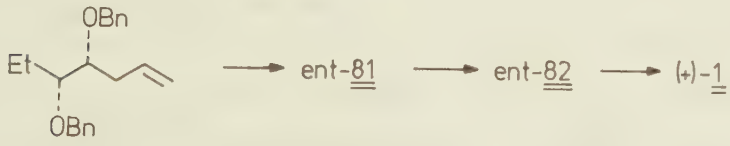
56c 81/82

b (81: R = CH_2CHO
82: R = $CH_2CH{=}CHCOCH_3$

---

a: analog b) in Schema 8, 72%; b: wie c) in Schema 8, 71%;
c: 1. wie d) in Schema 8, 2. 2N H_2SO_4, 86%

(+)-1 ließe sich auf analogem Weg aus 60b, dem Enantiomeren von 56c gewinnen. Da 60b und 56c in ihren (skalaren) physikalischen Daten übereinstimmten, wurde auf die Herstellung von (+)-1 verzichtet.



60b

6.6 Analytik von 1 und 35

6.6.1 Unterscheidung von 1 und 35 im ^{1}H-NMR und ^{13}C-NMR

In Abb. 10 bzw. 11 sind die Hochfeld-^{1}H-NMR-Spektren von (+)-35 und (-)-1 wiedergegeben. Die beiden Methyl-Signale (Triplett und Singulett) sowie 1-H und 7-H sind bei 35 im Vergleich zu 1 um ca. 0.1 ppm nach tieferem Feld verschoben. Die hier vorgenommene Zuordnung von 1-H und 7-H ist nicht ganz eindeutig, erscheint jedoch insofern plausibel, als für $J_{1,2}$ bzw. $J_{1,2'}$ kleinere Werte zu erwarten sind als für die Kopplungskonstante von 7-H mit den Ethyl-CH_2-Protonen. Wie durch Einstrahlexperimente nachgewiesen wurde, koppeln 1-H und 7-H in 35 mit 4.5 Hz. Da bei 1 1-H und 7-H einen Winkel von etwa 90° einschliessen, beträgt die Kopplung zwischen den beiden Protonen annähernd 0 Hz: 1-H absorbiert dementsprechend als (verbreitertes) Singulett, 7-H als Triplett mit J = 6.5 Hz, die Einstrahlung bei 1-H bzw. 7-H hat jeweils keinen Einfluß auf das benachbarte Proton.

Im ^{13}C-NMR von 1 und 35 (Abbildungen 12 und 13) können die Absorptionen von C-1 und C-7 zur Unterscheidung herangezogen werden. Bei 35 liegt einer der beiden C-O-Kohlenstoffe unter dem hochfeldigsten Ast des Chloroform-Tripletts, während bei 1 sowohl C-1 als auch C-7 gegenüber dem $CHCl_3$-Signal tieffeldverschoben sind. Die Zuordnung bei 35 erfolgte anhand des ^{1}H-gekoppelten Spektrums.

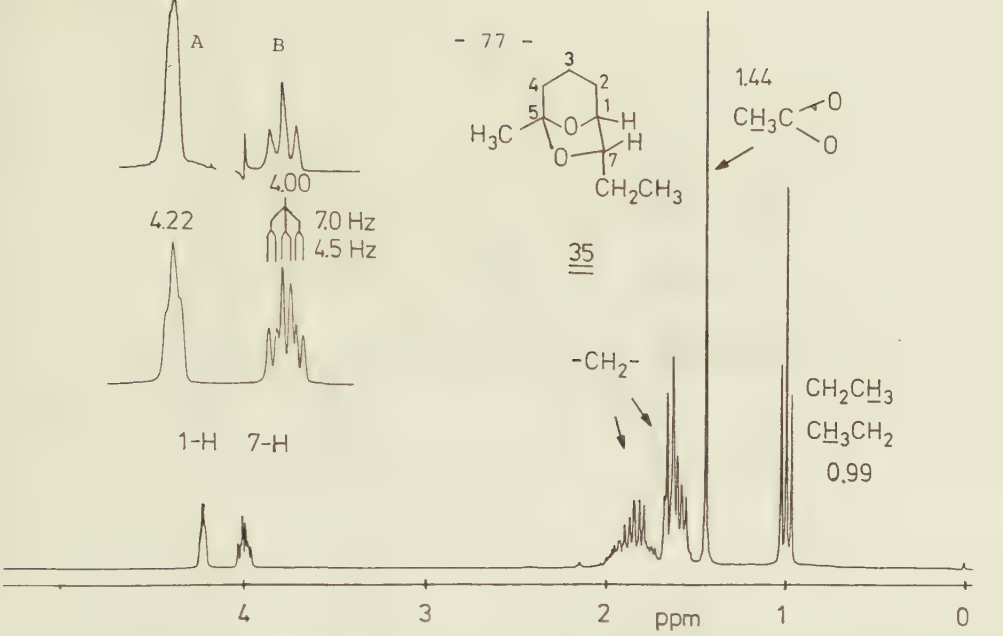


Abb. 10: ^{1}H-NMR-Spektrum (270 MHz, $CDCl_3$) von endo-Brevicomin (35)

^{1}H-Entkopplungen: A) Einstrahlung bei 7-H; B) Einstrahlung bei 1-H

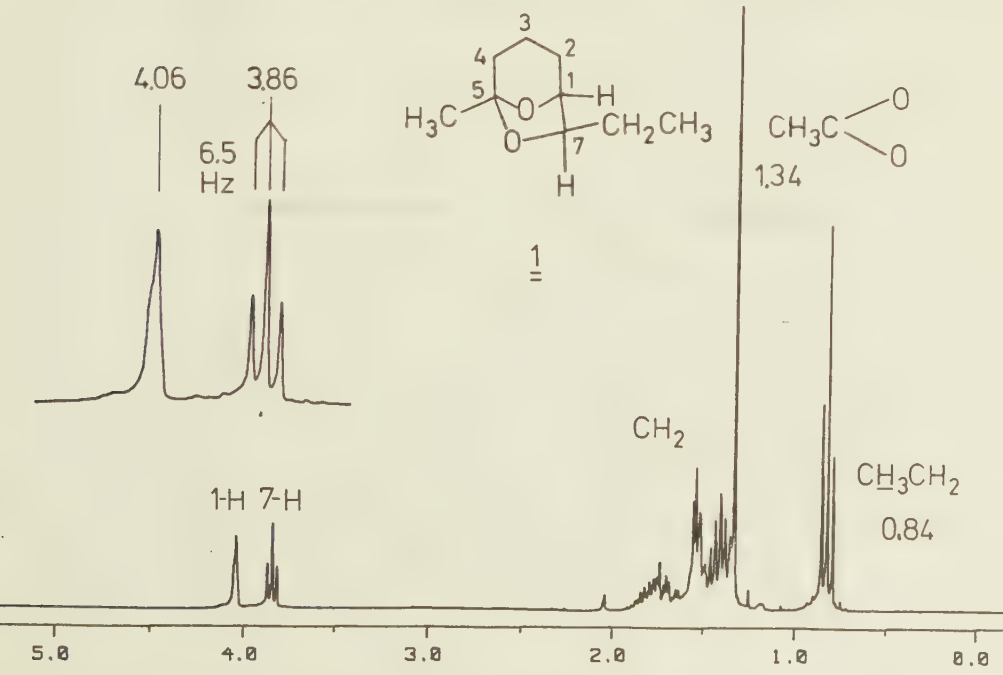


Abb. 11: ^{1}H-NMR-Spektrum (250 MHz, $CDCl_3$) von exo-Brevicomin (1)

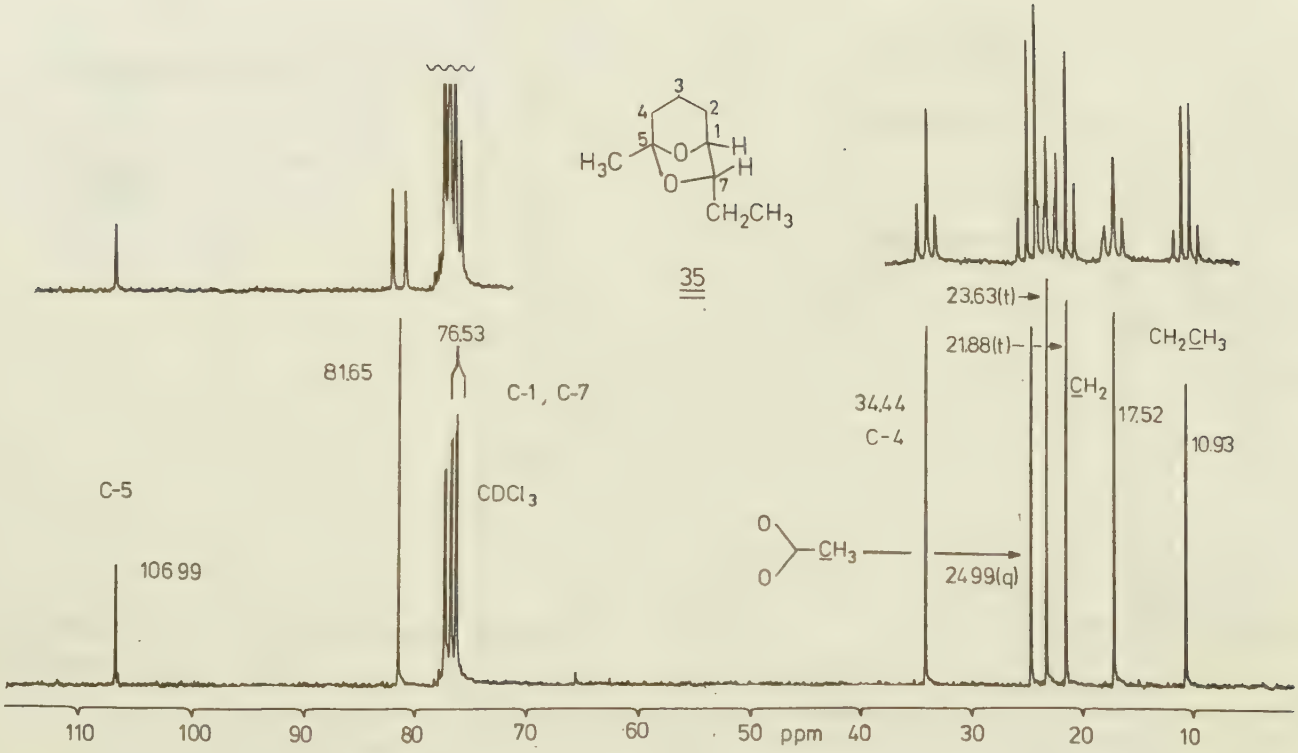


Abb. 12: ^{13}C-NMR von endo-Brevicomin (35) in $CDCl_3$ (mit ^{1}H-Kopplung)

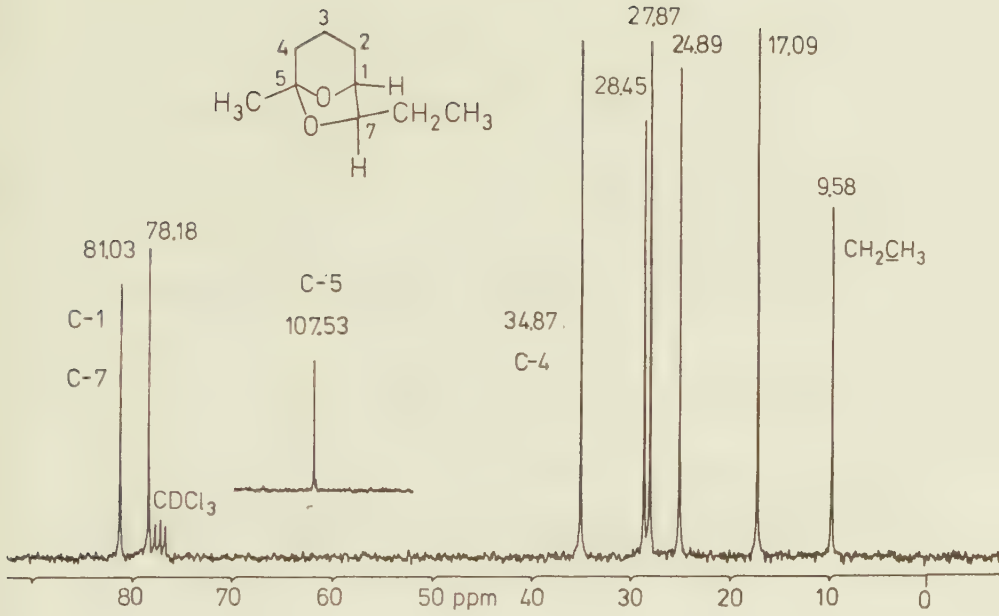


Abb. 13: ^{13}C-NMR von exo-Brevicomin (1) in $CDCl_3$

6.6.2 HPLC

Zur analytischen HPLC-Trennung von endo- und exo-Brevicomin eignete sich das System Nucleosil 50/ Hexan/ Ethylacetat. Das Chromatogramm eines Gemisches von (-)-1 und (+)-35 (1:1) ist in Abbildung 14 dargestellt. Alle dargestellten Brevicomin-Isomeren waren lt. HPLC diastereomerenrein.

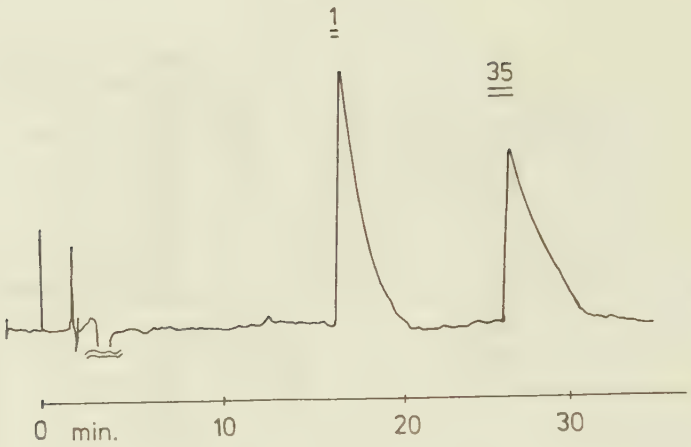


Abb. 14: HPLC-Chromatogramm eines 1:1-Gemisches von 1 und 35
Trennbedingungen: Nucleosil 50 10µ (4x250 mm), Hexan/Essigester 99:1, 1.5 ml/min., 109 bar; RT(1) 18.2 min., RT(35) 25.6 min.

6.6.3 Ausbeuten, Drehwertvergleich und Enantiomerenreinheit

In Tabelle 15 sind alle wesentlichen analytischen Daten aller dargestellten Brevicomin-Isomeren zusammengefaßt.
(+)-35 und (-)-1 wurden von Prof. F. V. SCHURIG, Tübingen durch chirale Komplexierungs-Gaschromatographie auf Enantiomerenreinheit untersucht. Herrn Prof. Schurig sei an dieser Stelle herzlich gedankt. Alle gefundenen ee-Werte entsprechen den in Kap. 6.4 beschriebenen Erwartungen.
Die optische Drehung von (+)-1 und (-)-1 in Ether, die ursprünglich von Mori[55] und einigen anderen Autoren mit Beträgen von über 80° angegeben wurde, hat in der Literatur längere Zeit für beträchtliche Verwirrung gesorgt. In der vorliegenden Arbeit

wurde die Enantiomerenreinheit von (-)-1 innerhalb der Synthese an drei verschiedenen Stellen überprüft (z. B. bei 11e und 52a durch Mosher-Analyse, bei (-)-1 durch Komplexierungs-GC) und dabei kein Hinweis auf Racemisierung gefunden. Somit ist einwandfrei erwiesen, daß die in der Literatur angegebenen Drehwerte für 1 teilweise falsch sind. Die korrekte spezifische Drehung für exo-Brevicomin ist $69 \pm 3^{\circ}$

Tabelle 15: Ausbeuten, optische Drehung und ee-Werte der dargestellten Pheromone:

Brevicomin	dargestellt über	Stufen ab 10	Ausbeute [1] (%) ab 10	$[\alpha]_D^{20}$ [2] (c in Et_2O)	ee-Wert [3]
(+)-35	54a	10	10	76.4 (1.3)	94.5
(-)-35	52a	11	9	(-)79.4 (1.3)	-.-
(-)-1	55b	12	3.5	(-)69.7 (2.0)	99
(-)-1	56c	12	3.8	(-)67.0 (3.6)	-.-

1) Für gereinigte Zwischenstufen, incl. Diastereomerentrennung

2) Fehlergrenze max. $\pm 3^{\circ}$; Literaturangaben für (-)-1 siehe Tab.9 in Kap.5.2; für (+)-35: $[\alpha]_D^{20-25} = 74^{60}), 78.8^{67}), 96.6^{63})$; für (-)-35: $-76.6^{60}), -75.9^{67}), -93.1^{63})$.

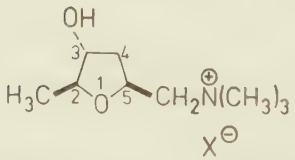
3) Ermittelt von Prof. F. V. Schurig, Institut f. Org. Chemie der Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 18, 7400 Tübingen, durch Komplexierungs-Gaschromatographie nach der in Lit. [52]) beschriebenen Methode, Fehlertoleranz ±2%.

7. L(+)-Muscarin

7.1. Struktur und Vorkommen[3,72-74]

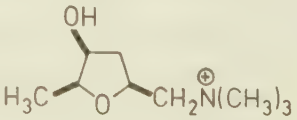
Das cholinerg wirksame Alkaloid L-(+)-Muscarin (2) ist in der Huthaut des Fliegenpilzes (Amanita muscaria) und anderer Pilzarten enthalten (vgl. Tab.16). Zwar sind auch die anderen drei möglichen Diastereomeren Epimuscarin (83), Allomuscarin (84) und Epiallomuscarin (85) in der Natur vorzufinden[73], ihre Bedeutung ist jedoch verglichen mit der von 2 wesentlich geringer.

Schmiedeberg und Koppe (zit. in Lit.[3]) berichteten im Jahre 1869 erstmals über konkrete Versuche, 2 aus Amanita muscaria zu isolieren. Die Extraktion gestaltete sich aufgrund der chemischen Eigenschaften von Muscarin (i. e. Wasserlöslichkeit,

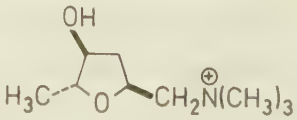


2 (Muscarin)

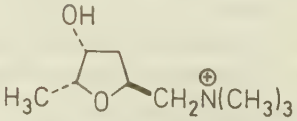
2	$X^{\ominus}$
a	$I^{\ominus}$
b	$Cl^{\ominus}$
c	$B(C_6H_5)_4^{\ominus}$
d	$AuCl_4^{\ominus}$
e	$[Cr(SCN)_4(NH_3)_2]^{\ominus}$



83 (Epimuscarin)



84 (Allomuscarin)



85 (Epiallomuscarin)

Oxidationsempfindlichkeit, Labilität gegenüber Säuren und Basen) äußerst schwierig. Nicht zuletzt die stets vorhandenen Beimengungen von Acetylcholin (86) in den Extrakten ließen die Bemühungen mehrer Autoren scheitern. Erst 1954 erhielt Eugster[3] 260 mg 2b in kristalliner und chemisch reiner Form aus 124 kg frischen Fliegenpilzen, was einer Anreicherung von 1:480000! entsprach. Zur Reinigung hatte sich dabei die Überführung in die gut kristallisierbaren Salze 2c-2d bewährt.

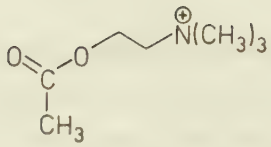
Tabelle 16: Muscarin-Gehalt (Gewichts-%) einiger Pilze[74a]

Amanita muscaria	0.0002	Inocybe fastigiata	0.01
Inocybe patouillardi	0.037	Clitocybe dealbata	0.15
Inocybe umbrina	0.03		

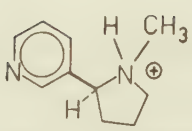
7.2. Physiologische Eigenschaften[74]

2 stimuliert wie der körpereigene Transmitter Acetylcholin (86) den Parasympathikus. Die strukturelle Verwandtschaft mit 86 und anderen Parasympathomimetica (etwa Nicotin 87) beruht auf der gleichzeitigen Anwesenheit der quartären Ammoniumgruppe und einer polaren Funktion in bestimmter räumlicher Entfernung. Nach gängiger Auffassung[74c] ist das kationische Zentrum für die Affinität des Wirkstoffs zum cholinergen Rezeptor verantwortlich, während die anderen Substituenten (in 86 z. B. die beiden Sauerstoffe) durch Wechselwirkung mit den sensiblen Rezeptorzonen die eigentliche Wirkung ("intrinsic activity") auslösen.

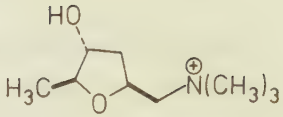
Nach Verabreichung von Muscarin an Menschen oder Versuchstiere



86



87



(+) - 2

wird eine signifikante Steigerung des Parasympathikustonus beob=achtet, was sich z. B. durch Blutdrucksenkung (Gefäßdilatation), Verlangsamung der Herzfrequenz, vermehrten Speichelfluß oder Bronchokonstriktion bemerkbar macht. Bei Aktivitätstests an iso=lierten Froschherzen verursachen bereits ca. 0.03 mg/kg L(+)-2 den Stillstand; D(-)-2 sowie 83, 84 und 85 sind dagegen weit=gehend inaktiv. Muscarin zeigt keine Wirkung an den durch Acetylcholin ebenfalls erregbaren Rezeptoren der glatten Mus=kulatur (Motorische Endplatte) und den Ganglien. Da die Sti=mulation dieser beiden Gewebe durch (kleine Dosen) Nicotin (87) erreicht werden kann, unterscheidet die experimentelle Pharmakologie zwischen "nicotinartiger" und "muscarinartiger" Acetylcholin-Wirkung.

Die rauschartigen Symptome einer Fliegenpilz-Vergiftung sind auf andere Inhaltsstoffe von Amanita muscaria, nicht aber auf die Wirkung von Muscarin zurückzuführen. Letztere kann durch Gabe von Atropin ("Belladonna") aufgehoben werden. Um die le=tale Dosis von ca. 180 mg L(+)-2b zu erreichen, müßten mehrere Dutzend Kilogramm Fliegenpilze verspeist werden!

2 hat als Arzneimittel -von homöopathischen Tinkturen abge=sehen- keine praktische Anwendung gefunden; seine spezifische Aktivität am Parasympathikus ist jedoch für pharmakologische Studien von großer Bedeutung.

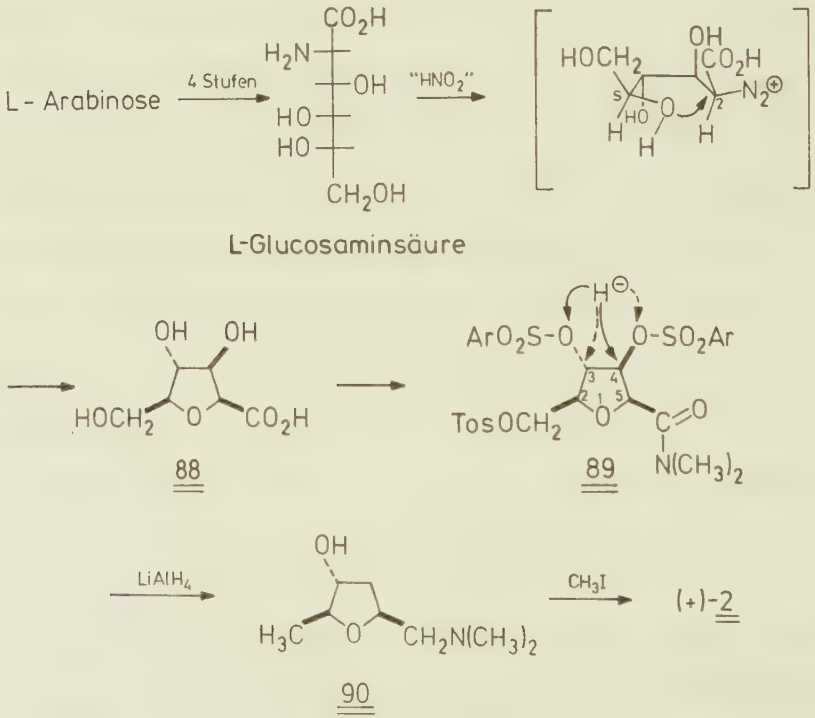
7.3. Enantioselektive Literatursynthesen für (+)-2

In der Literatur sind mehrere Beispiele für diastereoselektive und -unselektive Synthesen von racemischem 2 aus cyclischen und offenkettigen Vorläufern bekannt.[75] Durch Racematspal= tung, z. B. über das Di-p-Toluylhydrogentartrat des Muscarins gelingt ferner die Isolation von (+)-2 und (-)-2 mit befriedi= genden chemischen und optischen Ausbeuten.[3] Zur diastereo= selektiven Darstellung von 2 gilt es, durch geeignete Sequenzen die cis-Konfiguration der Substituenten an C-2 und C-5 aufzu= bauen. Bei enantiospezifischen Synthesen fällt unter diesem Ge= sichtspunkt die Wahl des geeigneten chiralen Startmaterials be= sonders schwer, da im "chiralen Pool" von Haus aus keine in Fra= ge kommenden cis-substituierten Tetrahydrofuran-Derivate vorzu= finden sind. Man muß deshalb auf offenkettige Vorläufer zurück= greifen und diese stereokontrolliert cyclisieren; da die mei= sten C-O-Ringschluß-Mechanismen allerdings zur trans-Verknüpfung führen[76], stehen dafür nur einige wenige Verfahren zur Ver= fügung.

7.3.1 Aus L-Arabinose über L-Chitarsäure[10]

Die Struktur von L(+)-2 war nach dessen Reinisolation aus Amanita muscaria zunächst noch unbekannt. Hardegger und Lohse kommt das Verdienst des Strukturbeweises durch erstmalige Totalsynthese (1957) zu.
Dazu wurde L-Arabinose in L-Glucosaminsäure umgewandelt, die nach Behandlung mit Salpetriger Säure durch Rückseiten-Angriff

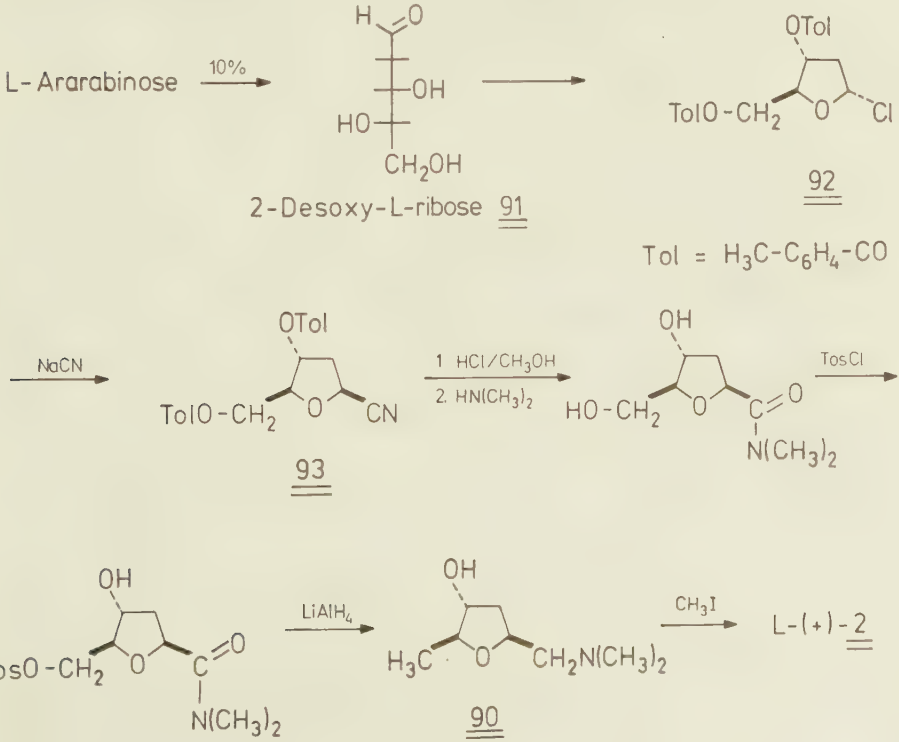
des C-5-Sauerstoffs an C-2 stereospezifisch zu L-Chitarsäure 88 cyclisiert. Veresterung von 88 mit Diazomethan, Umsetzung mit Dimethylamin und Tosylierung der drei freiliegenden OH-Funktionen lieferte 89, das mit $LiAlH_4$ neben den zu erwarteten Nebenprodukten die Muscarin-Norbase 90 in entsprechend schlechter Ausbeute (ca. 10%) ergab. Letztere konnte mit Methyliodid in L(+)-2a überführt werden.



7.3.2. Aus L-Arabinose über 2-Desoxy-L-ribose

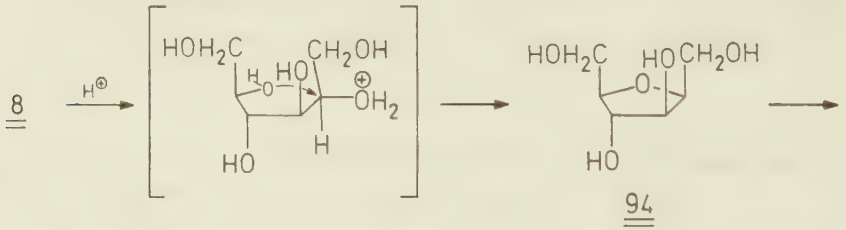
Die Reduktion von 89 in 7.3.1. führte aufgrund der mangelnden

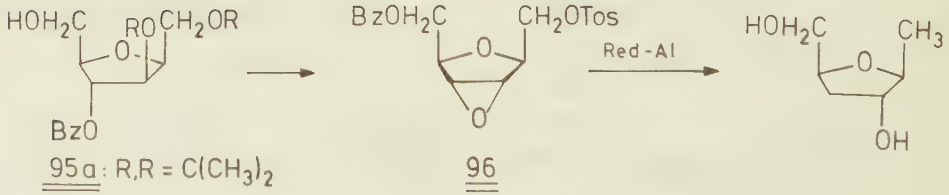
Differenzierung zwischen C-3 und C-4 durch $LiAlH_4$ zu drasti= tischen Ausbeuteverlusten. 2-Desoxyribose, die in 10%iger Aus= beute aus Arabinose zugänglich ist, bot sich daher als Start= material an. Hardegger[77a] stellte D(-)-2 aus 2-Desoxy-D-ribose auf einem zu 7.3.1 analogen Weg her.
Huynh-Dinh[77b] überführte 2-Desoxy-L-ribose durch Königs-Knorr-analoge Umwandlung in 92, aus dem sich das ß-anomere Nitril 93 gewinnen läßt. Aus dem bereits fertigen Molekülgerüst in 93 wurde auf transparentem Weg über 90 L(+)-2 erhalten. Die Syn= thesen über 2-Desoxyribosen bringen trotz eindeutigerer Reak= tionsschritte gegenüber 7.3.1. insgesamt keinen Ausbeutegewinn.

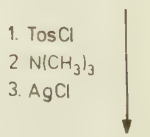


7.3.3. Aus D-Mannit

In recht hoher Ausbeute und mit eindeutigen Syntheseschritten gelangte Brown[78] zu L(+)-2. Die säurekatalysierte Dehydratisierung von D-Mannit (8) liefert zu etwa 45% 94, das über 95a aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt werden kann. Reaktion des nach Acetonidhydrolyse gewonnenen 95b mit Tosylchlorid zu 95c, gefolgt von stereokontrollierter Epoxidierung führt zu 96. Letzteres ließ sich in vierstufiger Sequenz in L(+)-2 umwandeln.







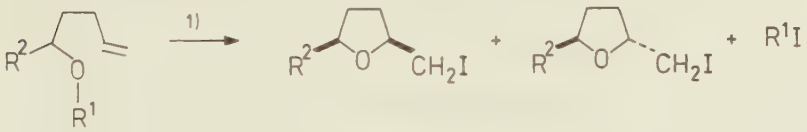
L-(+)-2

8. Synthese von L(+)-Muscarin aus 10

8.1. Cyclisierung von γ,δ-ungesättigten Alkoxyverbindungen mit Iod

Bartlett[79] untersuchte die Reaktion von Verbindungen des Typs 97 mit elementarem Iod zu cis- und trans-98. Die gefundene Abhängigkeit des cis:trans-Verhältnisses von den Substituenten R^1 und R^2 ist in Tab.17 aufgeführt.

Tab. 17: Cyclisierung von 97 mit I_2

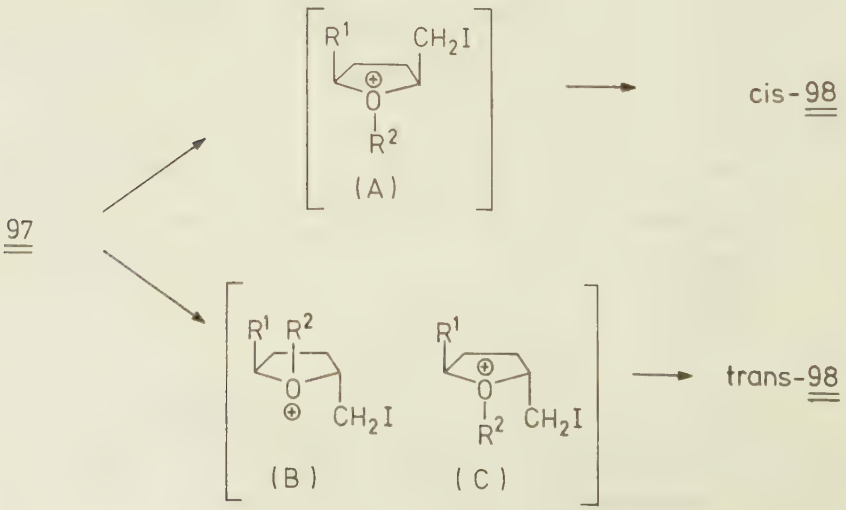


97 cis-98 trans-98

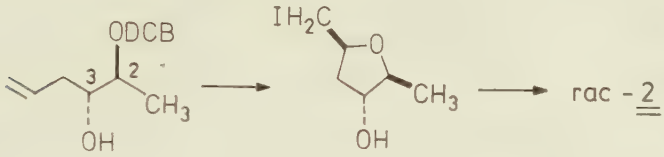
Nr.	R^1	R^2	cis : trans	Ausbeute (%)
1	H	CH_3	1 : 2	66
2	CH_3	CH_3	1 : 2	15
3	CH_2Ph	"	2 : 1	60
4	$SiMe_2$-t-Bu	"	3 : 1	43
5	Si-t-$BuPh_2$	"	8 : 1	30
6	BB 2)	"	3.7: 1	74
7	DCB 3)	"	20 : 1	63
8	H	i-Prop	1 : 4	88
9	DCB 3)	"	20 : 1	95

1) I_2, 0°C, chromatographische Aufarbeitung;
2) BB: 4'-Brombenzyl 3) DCB: 2',6'-Dichlorbenzyl

Offenkundig führt die Cyclisierung unter diesen Bedingungen dann zu besonders hohen cis-Überschüssen, wenn der Sauerstoff in 97 mit extrem sperrigen Resten verethert ist: Die Methyl= gruppe (Exp. 2) als kleine und schlechte Abgangsgruppe bewirkt geringe cis/trans-Selektivität. Dagegen führt die Veretherung mit dem in beiden ortho-Positionen chloriertem Benzylrest (DCB) fast ausschließlich zum cis-Produkt. Diese Befunde können mit einem Übergangszustand in Einklang gebracht werden, bei dem sich R^1, R^2 und die (bereits vorgebildete) CH_2-I-Gruppierung in all-trans-Anordnung zueinander befinden (A). In den zum cis-Produkt führenden Übergangszuständen B und C stehen jeweils zwei benachbarte Substituenten in sterisch ungünstiger Position. Ist z. B. R^1 = H, so gilt dies allerdings nicht mehr: aus= schlaggebend ist dann die räumliche Wechselwirkung zwischen R^2 und CH_2I.



Chastrette[80] nutzte diese brillante Methode zur Darstellung von racemischem Muscarin aus dem erythro-Alkohol rac-99, dessen Cyclisierung zu rac-100a das bereits "fertige" Gerüst von 2 unter ausschließlicher 2,5-cis-Verknüpfung lieferte.

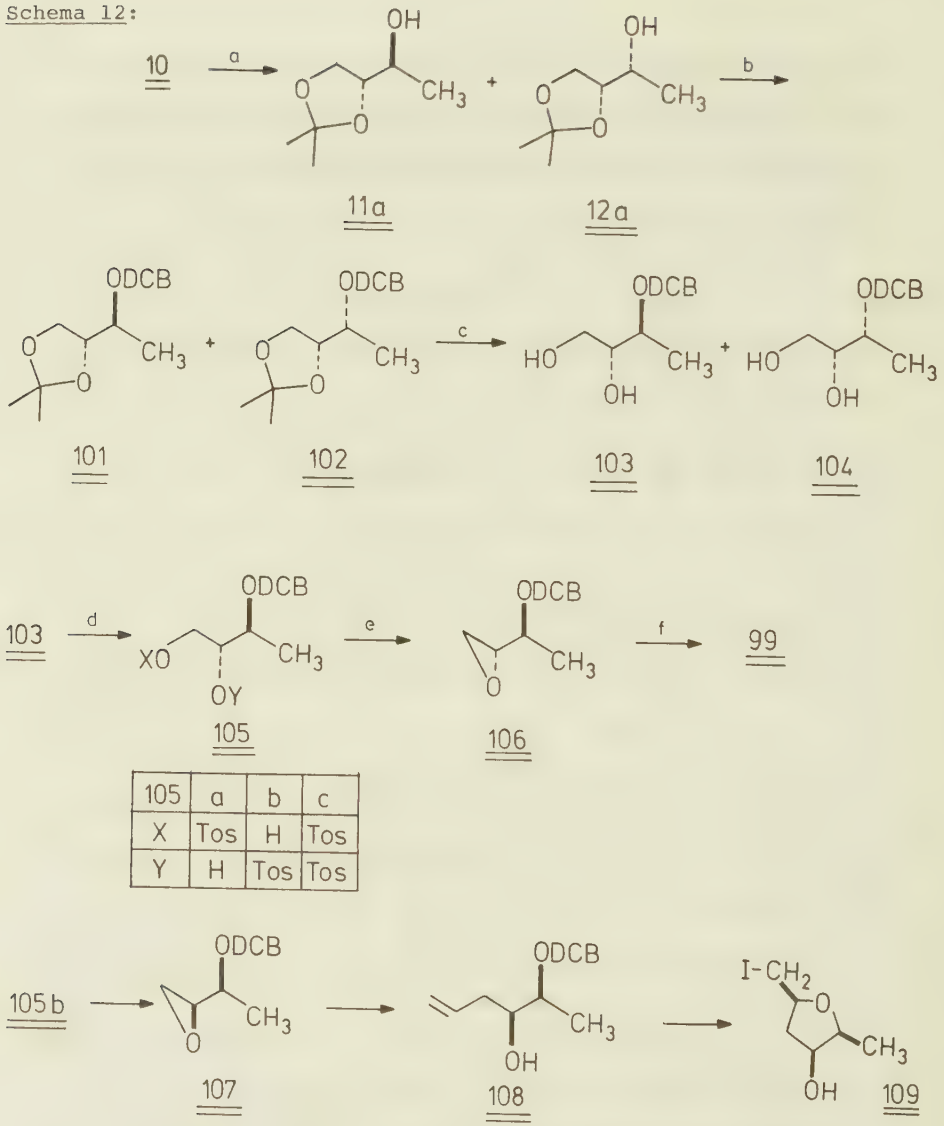


rac-99 rac-100a

8.2. Darstellung von homochiralem 99 aus 10

Mein Ziel war zunächst die Herstellung von optisch aktivem 99, das in zwei Schritten[80] in L(+)-2 überführbar ist. Um zu natürlichem Muscarin zu gelangen, muß in 99 die (2S,3R)-Konfiguration vorliegen. Die Darstellung gelang auf dem in Schema 12 skizzierten Weg. Das bei der Methylmagnesiumiodid-Addition an 10 entstehende 67:33-Gemisch von 11a und 12a wurde mit 2',6'-Dichlorbenzylchlorid zu 101 und 102 verethert. Auf dieser Stufe konnte das erythro-Isomere 101 durch Tieftemperaturkristallisation aus Ethanol abgetrennt werden. Die Diastereomerentrennung gelang jedoch noch besser - und voll reproduzierbar- bei den durch Acetonid-Hydrolyse gewonnenen Diolen 103 und 104: Das gewünschte Isomere 103 kristallisierte in Form schneeweißer, watteartiger Nadeln aus dem Rohgemisch aus und konnte so in Multigramm-Mengen diastereomerenrein erhalten werden; in der

Schema 12:



105	a	b	c
X	Tos	H	Tos
Y	H	Tos	Tos

a: MeMgI/Ether, -10-0°C,64%; b: 1. NaH/THF/DMSO, 2 Std. Rück= fluß, 2. 2',6'-Dichlorbenzylchlorid, 0-25°C, 12 Std., 83%; c: 2N H_2SO_4/MeOH, 2 Std. Rückfluß, 54% 103; d: TosCl/Pyridin, 2 Std. -10°C, 15 Std. 25°C, 92%; e: NaOMe/$CHCl_3$, 30 min. 0-25°C, 75%; f: Vinylmagnesiumbromid/10% CuI/THF, 2 Std. -45°C, 91%

Mutterlauge verblieb ein Gemisch aus 103 und 104. Die Isomeren=reinheit von 103 war sehr leicht anhand der Signale der benzy=lischen CH_2-Protonen im ^{1}H-NMR überprüfbar.

Tosylierung von 103 und anschließende Epoxidierung mit Natrium=methanolat ergab 106, das mit Vinylmagnesiumbromid in THF unter CuI-Katalyse regioselektiv zu 99 abreagierte.

Die Tosylierungs-Reaktion verlief nur dann quantitativ, wenn das Edukt 103 restlos von anhaftenden Lösungsmittel- und Feuch=tigkeitsspuren befreit war. Wie bereits in Kapitel 6.4 beschrie=ben, bildete sich auch hier neben 105a das sekundäre Tosylat 105b (105a:105b ca. 95.5:4.5) sowie Ditosylat 105c. Abb.15 zeigt das HPLC-Diagramm eines solchen Gemisches.

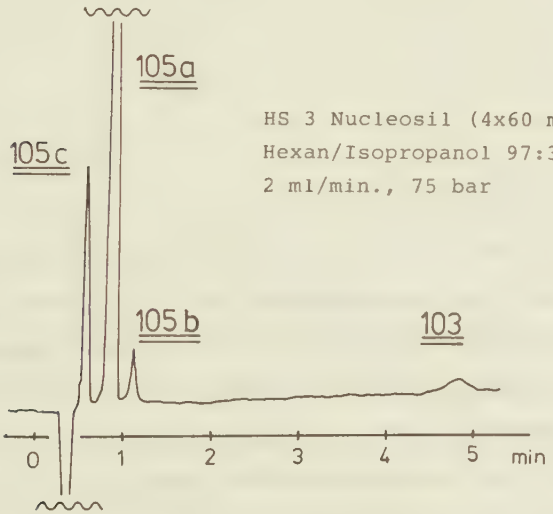
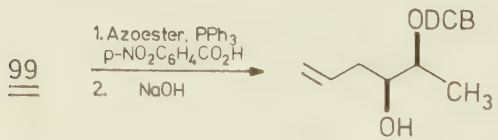


Abb. 15: HPLC-Chromatogramm des Rohgemisches von 105a, 105b, 105c und 103

Die aus 105b hervorgehenden threo-Verbindungen 107, 108 oder 109 konnten als diastereomere Verunreinigungen auf der jeweiligen Stufe durch Flashchromatographie, HPLC oder Kristallisation abgetrennt werden. Zur Überprüfung der Enantiomerenreinheit von 99 wurde mit 22 der entsprechende MTPA-Ester hergestellt und NMR-spektroskopisch untersucht: ein Hinweis auf Teilracemisierung ergab sich dabei nicht.

Als Vorversuch für die Darstellung von epi-Muscarin (83), dem 3-Epimeren von 2, wurde durch Mitsunobu-Inversion und anschließende Verseifung auch der threo-Alkohol 108 hergestellt. 99 und 108 wurden durch ^{13}C-NMR-Spektren charakterisiert.



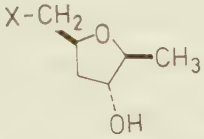
108

8.3. Umwandlung von 99 in L(+)-2

Die stereoselektive Cyclisierung von 99 zu 100a verlief vollkommen cis-spezifisch, was durch Vergleich des ^{13}C-NMR-Spektrums mit den Literaturdaten[80] bestätigt wurde. Durch Flashchromatographie konnte das bei der Reaktion anfallenden 2',6'-Dichlorbenzyliodid abgetrennt und 100a als farbloses Öl isoliert werden, das sich jedoch bei Raumtemperatur unter Lichteinfluß rasch dunkelrot färbte und deshalb möglichst sofort weiter umgesetzt wurde.

S_N2-Reaktionen mit 100a

100a, das zur Einführung der Stickstofffunktion mit einigen N-Nukleophilen umgesetzt wurde, erwies sich dabei als recht labiles System. Die Darstellung der Muscarin-Norbase 90 mit Dimethylamin gelang nicht; es wurden ausschließlich dunkelrote Zersetzungsprodukte erhalten. Die Reaktion von 100a mit Lithium- oder Natriumazid in DMF und anderen Lösungsmitteln lieferte in schlechten Ausbeuten undefinierte Produktgemische und wurde deshalb nicht weiter untersucht. Phthalimidkalium reagierte mit 100a außerordentlich langsam (sterische Hinderung ?) und ergab unter großem Substanzverlust kristallines 100b in nur 17% Ausbeute.



100

100	X
a	I
b	

Muscarinsalze

Die in der Literatur[80] beschriebene Reaktion von 100a mit Trimethylamin in Ethanol (6 Std. bei 80°C im Autoklaven) verlief zunächst nicht wie gewünscht. Zwar zeigte das ^{1}H-NMR-Spektrum eindeutig die Signale von 2, letzteres konnte jedoch nicht zur Kristallisation gebracht werden. Ferner ließ dessen dunkelrote Färbung auf erhebliche Zersetzungsreaktionen schließen.

Nach mehreren Fehlschlägen zeigte sich, daß die Bildung dieser Verunreinigungen nur dann vermeidbar ist, wenn im Bombenrohr gearbeitet, die Reaktion bereits nach 2 Std. bei genau 80°C abgebrochen und kein zu großer Überschuß an Trimethylamin ver=wendet wird. Unter diesen Bedingungen kristallisierte das ge=bildete Muscariniodid 2a beim Abkühlen der nur schwach gelb verfärbten Lösung in langen, farblosen Nadeln aus.
Allerdings konnte aus den so erhaltenen Kristallen auch nach mehrfacher Umkristallisation aus Aceton kein analysenreines 2a gewonnen werden. Die unmittelbar nach dem Absaugen rein=weißen Nadeln färbten sich nach kurzer Zeit gelblich und hat=ten einen unscharfen Schmelzpunkt. Auch im ^{1}H-NMR waren Fremd=signale zu erkennen (vgl. Abb.16). Im DC dieser Kristalle (Reversed-phase-Kieselgel Merck 60 RP 2 silanisiert, Methanol/ Wasser = 1:1) konnte nach Besprühen mit Bromkresolgrün (Merck) L(+)-2a bei R_F 0.18 eindeutig als türkisblauer Fleck identi=fiziert werden; eine gelbbraune Verunreinigung lief mit der Lösungsmittelfront. Die unter gleichen Bedingungen durchgeführ=te Säulenchromatographie hatte keinen Reinigungseffekt, da sich die daraus erhaltenen, zunächst farblosen Kristalle abermals gelb färbten und das DC wiederum die gleiche Verunreinigung an=zeigte.
Aus diesen Beobachtungen mußte auf eine rasche Zersetzung von 2a geschlossen werden. Deshalb wurde daraus durch Ionenaus=tausch mit AgCl L(+)-2b hergestellt. Das in quantitativer Aus=beute isolierte Muscarinchlorid hatte nach Umkristallisation den in der Literatur angegebenen, scharfen Schmelzpunkt und

verfärbte sich im Gegensatz zu 2a nicht. Auch die optische Drehung war mit den Literaturwerten in Einklang zu bringen.

Zur weiteren Charakterisierung stellte ich durch Umsetzung von 2a mit Kalignost das in Aceton lösliche Tetraphenylbor-Derivat L(+)-2c her. In Tab.18 sind alle gemessenen Drehwerte und Schmelzpunkte für die erhaltenen Salze 2a-c sowie die zugehörigen Literaturdaten aufgeführt.

Tab.18: Schmelzpunkte und Drehwerte der dargestellten Muscarinsalze (L(+)2a-c) und Vergleich mit Literaturwerten.

L-Muscarin-	Iodid (2a)	Chlorid (2b)	Tetraphenylborat (2c)
gefundener Schmp. (°C)	140-144	181.5-182	174 - 175
Schmp. lt. Literatur	145-147[77b]	182-183[78] 179-180[10]	174[10]
$[\alpha]_D^{20}$ gefunden	6.3(1.1/H_2O) 7.2(1.2/EtOH)	7.1(1.3/H_2O) 8.1(1.0/EtOH)	5.7 (1.3/Aceton)
$[\alpha]_D^{20-25}$ lt. Lit.	5.9(0.41/H_2O)[77b]	7.4(3.1/H_2O)[10] 8.4(2.7/EtOH)[78]	6.5 (1.54/Aceton)[10]

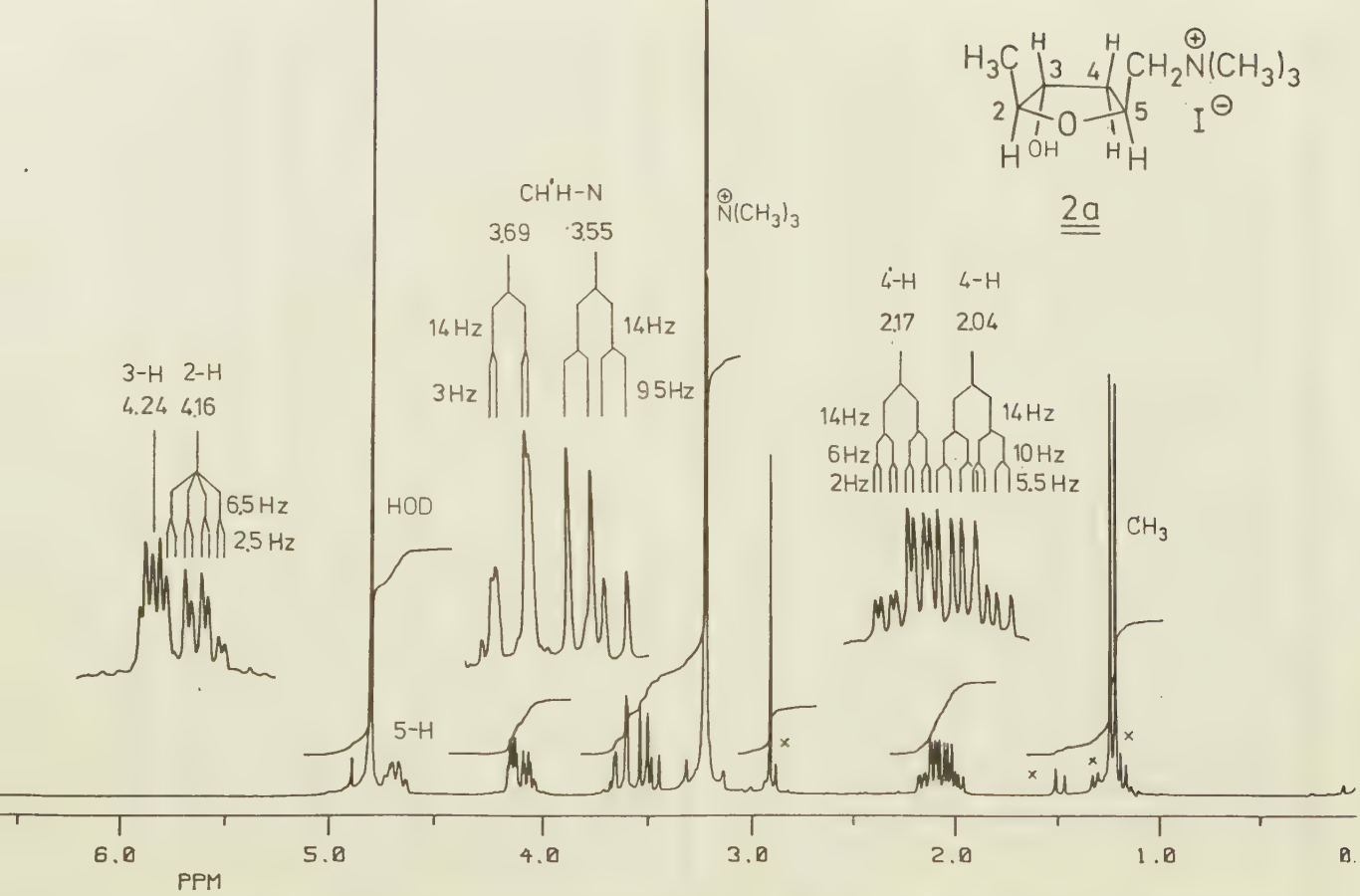
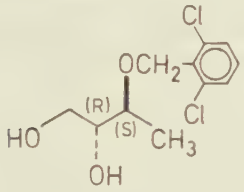


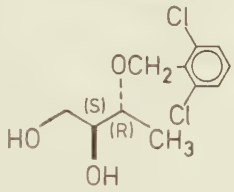
Abb. 16: ^{1}H-NMR von L(+)-Muscariniodid (2a) in D_2O bei 250 MHz; die Signale der nicht identifizierten Verunreinigung sind markiert

8.4. Herstellung von ent-103 aus D-Glucose

Das in Kap. 8.2 und 8.3 beschriebene Verfahren ermöglicht mit wenigen Raktionschritten und hoher Gesamtausbeute die Synthese von L(+)-2 aus (R)-Glycerinaldehyd über das chirale 1,2-Diol 103. Im folgenden wird eine Methode vorgestellt, mit der man, ausgehend von D-Glucose zum Antipoden ent-103, der Zwischen= verbindung zur Darstellung von D(-)-2 oder zu analogen Bau= steinen gelangt.



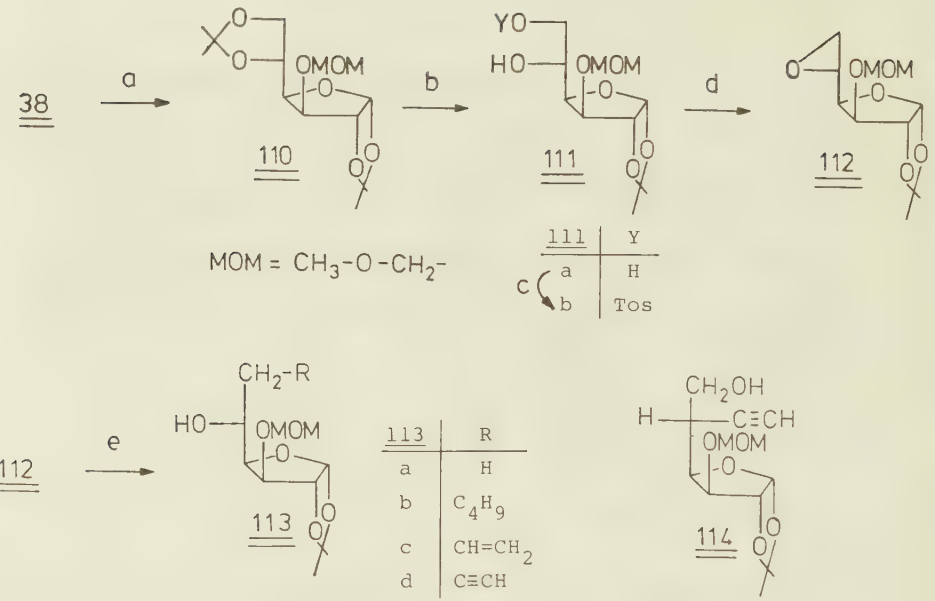
103

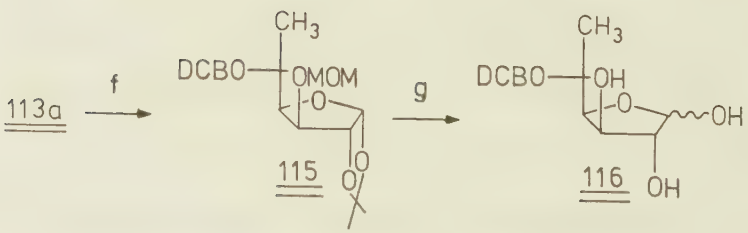


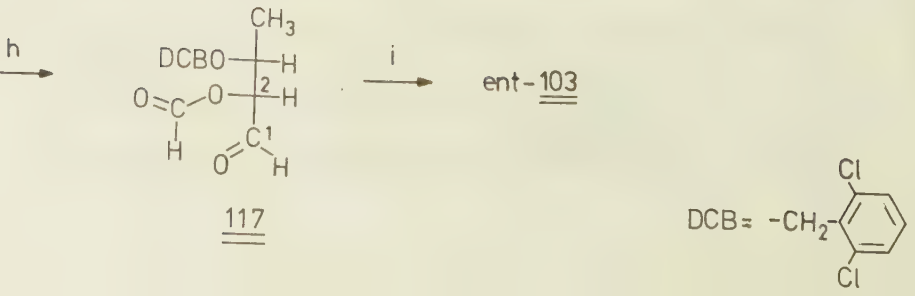
ent-103

Die beiden Chiralitätszentren von ent-103 sollen aus C-4 und C-5 der D-Glucose bzw. deren leicht zugänglichem Diacetonid[81] 38 entnommen werden. Der Syntheseweg geht aus Schema 13 her= vor: Das aus 38 erhaltene 3-Methoxymethylacetal 110 wurde mit 60%iger Essigsäure hydrolysiert, wobei nur die 5,6-Isopro= pylidengruppe abgespalten wurde, während die Methoxymethyl= funktion und - wie aufgrund von Literaturanaloga[82] zu erwar= ten- das 1,2-Acetonid nicht angegriffen wurden.
Die Überführung von 111a in 112 gelang wie gewohnt nach Mono= tosylierung zu 111b und Cyclisierung mit Natriummethanolat. 112 ließ sich durch HV-Destillation reinigen und war so auch

Schema 13:


38
a
OMOM
110
b
YO
HO
OMOM
111
d
OMOM
112
MOM = CH3-O-CH2-
111 | Y
a | H
c
b | Tos
112
e
CH2-R
HO
OMOM
113
113 | R
a | H
b | C4H9
c | CH=CH2
d | C≡CH
CH2OH
H
C≡CH
OMOM
114


113a
f
CH3
DCBO
OMOM
115
g
CH3
DCBO
OH
OH
116
OH


h
CH3
DCBO
H
O=C
O
2
H
H
C1
O
H
117
i
ent-103
DCB= -CH2-
Cl
Cl

a: 1.NaH/THF/DMSO, 2.CH_3OCH_2Cl (MOM-Cl), 76%; b: 60%ige Essigsäure, 36 Std. 25°C, 93%; c: 111a + Tosylchlorid/Pyridin, 0°C, dann 16 Std 25°C, 98%; d: 111b in $CHCl_3$/NaOMe, 0°C, 71%; e: 113a: $LiAlH_4$/THF, 2 Std. 25°C, 94%; 113b: n-BuCNCuLi/Ether, 2 Std. -60°C, 71%; 113c: CuI/CH_2=CHMgBr/THF, 4 Std. -30°C, 77%; 113d/114: Lithiumacetylid $NH_2(CH_2)_2NH_2$/THF/HMPT, 3 Std. -10°C, 14 Std. 25°C, 77%; f: 1.NaH/THF 2. 2',6'-Dichlorbenzylchlorid, 0°C,81%; g: 1,4-Dioxan/2N H_2SO_4, 3 Std. Rückfluß, 78%; h: $NaIO_4$/EtOH/H_2O, 3 Std. 25°C, ca. 79%; i: 1. $NaBH_4$/EtOH, 2 Std. 25°C, 2. Dowex 50Wx4, 30 min. bei 25°C, 77%.

in größeren Mengen analysenrein zugänglich.
Es wurde hier nicht überprüft, ob bei der Reaktion von 111a mit Tosylchlorid wie in anderen Fällen (vgl. Kap. 6.4) auch der sekundäre Sulfonsäureester entsteht, was nach Cyclisierung gegebenenfalls zur Epimerisierung an C-5 führen würde. Aufgrund der vorhandenen fünf Chiralitätszentren ist hier eine Racemisierung von vorneherein ausgeschlossen. Das entstandene Diastereomere wäre andererseits bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung der Folgestufen mit Sicherheit entdeckt und abgetrennt worden. Zudem war im 270 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von destilliertem 112 kein zweites Produkt zu erkennen.

Spaltung von 112:

112 reagierte mit Lithiumaluminiumhydrid in THF bei Temperaturen über 15°C regioselektiv unter Bildung von 113a.
Um die allgemeine Anwendwendbarkeit des vorgestellten Ver-

fahrens zu demonstrieren, wurde 112 auch mit n-Butyl- und Vinylcuprat sowie mit Lithiumacetylid-Ethylendiamin gespalten. Letzteres greift allem Anschein nach nicht regioselektiv an 112 an: das ^{1}H-NMR-Spektrum des Produktes zeigte bei 5.92 und 6.00 ppm zwei Dubletts für 1-H sowie ein Triplett und ein Dublett (1.87 und 2.10 ppm im Verhältnis 1:3). Die Signale wurden aus Plausibilitätsgründen 113d bzw. 114 zugeordnet. Möglicherweise wird die Angriffsrichtung in diesem Fall durch die Anwesenheit von Ethylendiamin oder HMPT beeinflußt; weitere Untersuchungen wurden hierzu allerdings nicht durchgeführt.

Abbau des Furanoserings in 113a: ent-103

Nach Veretherung zu 115 wurde nach Abspaltung von Isopropyliden- und Methoxymethyl-Schutzgruppe mit 2N Schwefelsäure ein Gemisch der Anomeren von 116 erhalten, das durch Malaprade-Spaltung in den α-Formyloxyaldehyd 117 überführt wurde. Letztere Umsetzung verlief nicht ganz vollständig, im Rohprodukt waren stets noch zwischen 10 und 15% 116 enthalten. Die Ursache hierfür dürfte in der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit der Anomeren liegen, die Zugabe von katalytischen Mengen Essig- oder Schwefelsäure sowie Verlängerung der Reaktionszeit von 3 auf 24 Std. schaffte jedoch keine Abhilfe. Die Spaltung mit Bleitetraacetat in Benzol lieferte kein definiertes Produkt. Auf die Reinisolation von 117 wurde verzichtet und das erhaltene Rohprodukt nacheinander mit Natriumborhydrid und saurem Ionenaustauscher behandelt. Die Reduktion hat dabei eine formale Umkehr der Konfiguration an C-2 (R → S) zur Folge. ent-103 wurde

so in 44% Reinausbeute ab 115 gewonnen und stimmte in Drehwertbetrag und sonstigen physikalischen Daten voll mit seinem Antipoden überein.

Mit ent-103 stand die "richtige" Zwischenverbindung für die Synthese von D(-)-Muscarin zur Verfügung. Die Umwandlung in D(-)2, die analog zu der in Kapitel 8.2 und 8.3 beschriebenen Sequenz vorgenommen werden kann, wurde nicht durchgeführt.

8.5 Vergleich mit Literatursynthesen für L(+)-2

Tabelle 19: Vergleich enantioselektiver Synthesen für L(+)-2 bezüglich Ausbeute und Stufenzahl.

Startmaterial	Zwischenverbindung	Anzahl der Stufen	Ausbeute (%)	Lit.
L-Arabinose	L-Chitarsäure (88)	10	1-2	10
L-Arabinose	2-Desoxy-L-ribose	14	0.2	77b
D-Mannit	94	10	4.5-6	78
D-Mannit	10	10	8.4[1])	
Diaceton glucose (38)	112	15	2[2])	

1) D-Mannit (8) → 10: ca. 55%; 10 → L(+)-2a und L(+)-2b: 15% für gereinigte Produkte incl. Diastereomerentrennung.
2) Hochgerechnet für die (nicht durchgeführte) Synthese von D(-)-2: D-Glucose → ent-103: 3.9%; 103 → L(+)2: 52%

Bezüglich der erzielten Gesamtausbeuten ist die hier vorgestellte Synthese aus 10 anderen Verfahren klar überlegen. Sie bietet den Vorteil der Kürze bei eindeutigem Verlauf der einzelnen Reaktionsschritte, was z. B. für die Muscarin-Synthesen aus L-Arabinose nicht unbedingt zutrifft.
Am Beispiel des Muscarins läßt sich somit demonstrieren, daß für die Darstellung von Naturstoffen mit relativ wenigen Chiralitätszentren der schrittweise enantio- und diastereoselektive Aufbau des Zielmoleküls aus einem "kleinen" Grundkörper wie 10 ein durchaus konkurrenzfähiges Konzept sein kann. Dies gilt besonders dann, wenn sich die anfallenden Diastereomeren-Trennprobleme einfach lösen lassen.

9. Synthese von D-Aminosäuren und N-Phtaloyl-geschützten D-Aminoaldehyden aus (R)-Glycerinaldehyd-acetonid 10

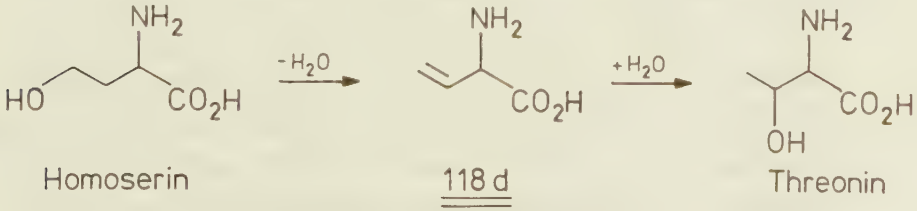
9.1 Synthetische Bedeutung und Darstellungsmethoden

9.1.1. D-Aminosäuren

In letzter Zeit wurde den sog. unnatürlichen D-Aminosäuren verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet, da sie als wertvolle Grundkörper für die Synthese von Peptid-Analoga[83], Enzymhemmern[84] (Peptid-Antibiotica) und Alkaloiden[85] anzusehen sind.
Während L-Aminosäuren durch Hydrolyse von natürlichen Peptiden industriell hergestellt werden, ist der Zugang zu den Enantiomeren weit schwieriger. D-Aminosäuren können durch Racematspal-

tung[86], $sp^2 \rightarrow sp^3$ - Transformationen enantiotoper Vorstufen unter dem Einfluß chiraler Induktoren[87] (z. B. durch asymmetrisch induzierte Alkylierung oder Hydrierung von Ketiminen mit chiralen Katalysatoren), diastereoselektive 2,3-sigmatrope Umlagerung von optisch aktiven Allylselenaten[88], nucleophile Substitution von natürlichen (S)-α-Hydroxycarbonsäuren[89] oder nach Rapoport[90] durch Funktionalisierung von L-Serin dargestellt werden.

Die aufgeführen Methoden führen nicht immer zu befriedigend hohen Enantiomerenüberschüssen[88], sind aber häufig allgemein anwendbar. Besondere Verfahren müssen meist zur Herstellung von β,γ-ungesättigten Aminosäuren wie z. B. der sehr labilen 2-Amino-3-butensäure 118d (Vinylglycin) angewendet werden, da die Vorstufen zur Doppelbindungsverschiebung tendieren. 118d wurde als Zwischenverbindung bei der Biotransformation von Homoserin in Threonin[91a] und α-Ketobutyrat[91b] postuliert. Zudem wirkt die Verbindung als Aminotransferase-Inhibitor[91c].

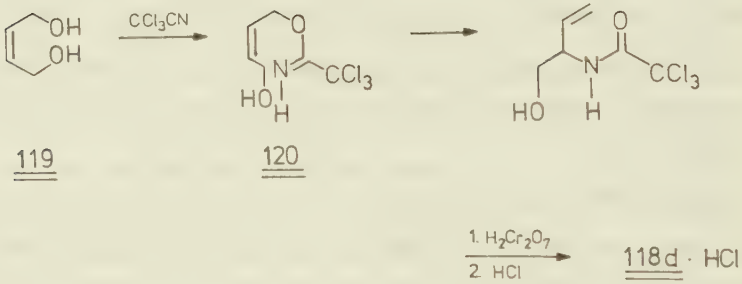


Homoserin 118 d Threonin

Synthese von racemischem Vinylglycin:

Die Herstellung von rac-118d gelang z. B. durch Cyanhydrinsynthese aus Acrolein[92a] oder über die 3,3-sigmatrope Umla-

gerung der aus (Z)-2-Buten-1,4-diol 119 darstellbaren Verbin= dung 120[92b]:

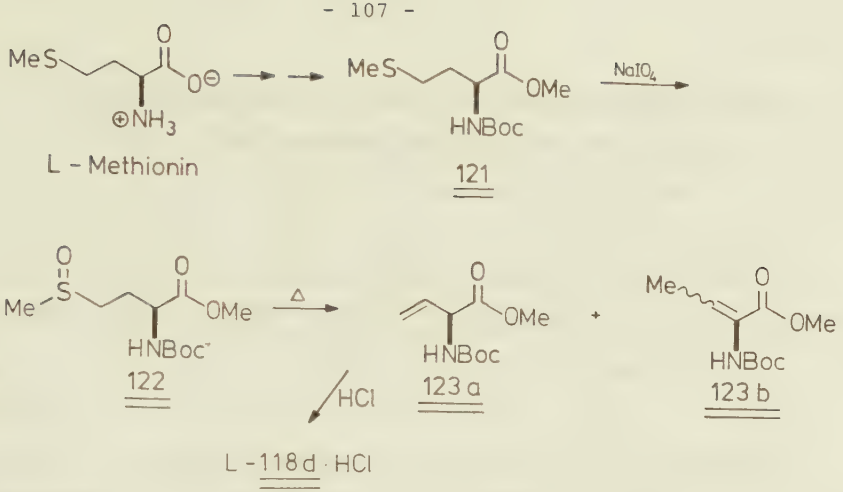


Optisch aktives Vinylglycin:

D-118d wurde mit 1.1% Ausbeute durch Hefe-Fermentation aus rac-118d erhalten[93a].

Wesentlich effizienter erscheint die Methode von Rapoport[93b], bei der L-Methionin als Startmaterial dient.

Der Boc-geschützte Ester 121 wird mit $NaIO_4$ zum Sulfoxid 122 oxidiert und der Pyrolyse unterworfen. Durch optimierte Bedin= gungen läßt sich dabei die Bildung der unerwünschten konjugierten Nebenprodukte 123b (Z und E-Form) auf einen Anteil von 5% zu= rückdrängen; 123a ist durch Chromatographie abtrennbar und wird durch saure Hydrolyse in das Hydrochlorid von L-118d um= gewandelt. Die Gesamtausbeute über 6 Stufen beträgt 55%, so daß auch der Einsatz des etwa zehnmal teureren D-Methionins für die Darstellung von D-118d sicherlich noch akzeptabel wäre.

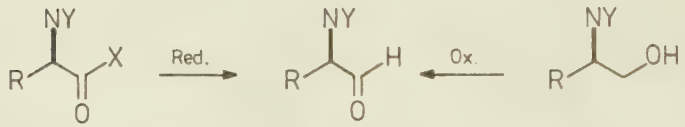


9.1.2 N-geschützte α-Aminoaldehyde

Für die Synthese von Peptid-Analoga ist es oft günstig, von N-geschützten optisch aktiven α-Aminoaldehyden auszugehen.[94]. Man gelangt damit zu Peptiden mit endständiger Carbonylfunktion, die nicht mehr enzymatisch abzubauen sind und deshalb interessante pharmakologische Eigenschaften aufweisen. Darüber hinaus kennt man auch natürliche Enzyminhibitoren dieses Funktionstyps wie z. B. Leupeptin, Antipain, Chymostatin und Elastatinal.[95]

Zur Einführung der Aldehydgruppe bietet sich die unmittelbare Reduktion von N-geschützten Aminosäure-Derivaten[96] oder die Oxidation von entsprechenden Aminoalkoholen an[97], die durch Reduktion von Aminosäuren mit Diboran hergestellt werden. Die Aminofunktion wird vorher als Carbobenzyloxy- (Cbz), t-Butoxycarbonyl- (Boc) oder Tosylamid (Tos) geschützt. Alle bisher benutzten Reduktions- und Oxidationsmethoden sind in Tab. 20 zusammengefaßt:

Tab. 20: Darstellung von chiralen α-Aminoaldehyden durch Reduktion (Nr.1-6) und Oxidation (Nr.7-11) [1]



Nr.	X	Y[2])	Bedingungen (°C/Zeit)	Reduktions/Oxidationsmittel	Ausbeute (%)	Lit.
1	OMe od. OEt	Cbz	-50/50 min.	DIBAL	33-68	96a
2	OMe	Boc	-78/6 min.	"	85-97	96b,c
3	OMe	Boc	-65/45 min.	"	80	96d
4	Imd[3])	Cbz	-20/45 min.	$LiAlH_4$	50	96e
5	Pyr[4])	Cbz,Boc	-20/2 h	"	85-95	96f,g
6	NMeOMe	Boc	0/20 min.	"	86-96	96h
7	-.-	Boc	25/12 h	PDC	75-95	97a
8	-.-	Boc	-10/30 min.	CrO_3/Pyridin	56-67	97b,c
9	-.-	Tos	k. A.	DMSO/DCC	k.A.	97d
10	-.-	Boc	k. A.	DMSO/$(COCl)_2$	k.A	97e
11	-.-	Boc	25/10 min.	DMSO/SO_3/Py	66-96	97f

1) In abgewandelter Form aus Lit.[94]) entnommen 2) Cbz: Benzyloxycarbonyl; Boc: t-Butyloxycarbonyl; Tos: Tosyl;

3) Imd:-N-Imidazol; 4) Pyr: -N-3,5-Dimethylpyrazol

Diese Verfahren sind mitunter nicht ganz unproblematisch: Bei Nr. 1-4 in Tab. 20 z. B. entstehen aufgrund von Überreduktionen Produktgemische, die nicht getrennt werden können. Die Hauptschwierigkeit liegt jedoch in der Konfigurationsstabilität der anfallenden Aldehyde. Oft entstehen deshalb nur teilracemische Verbindungen (Nr.1-4, 7) oder die Enantiomerenreinheit ist nur bei peinlichst genauer Einhaltung der Reaktionsbedingungen gewährleistet und sollte für jeden Ansatz neu überprüft werden (Nr. 8). Insgesamt gesehen dürften daher nur die Methoden Nr. 5,6, 8 und 11 zur Synthese homochiraler α-Aminoaldehyde in Frage kommen.

9.2 Herstellung der Phthalimido-Derivate 124 und 125 aus den Organometalladdukten 11 und 12

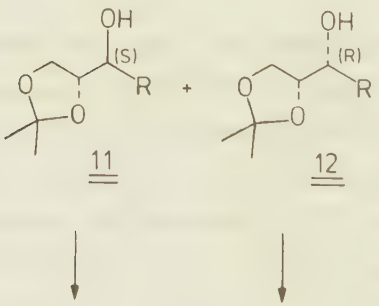
Der Schlüsselschritt bei meiner Synthese von D-α-Aminosäuren ist die Substitution der freiliegenden 3-OH-Gruppe in 11 und 12 durch Stickstoff. Für diesen Austausch erschien die Reaktion der Alkohole mit Azodiethyldicarboxylat, Triphenylphosphan und einer N-H-aciden Komponente wie Stickstoffwasserstoffsäure, Succinimid oder Phthalimid aussichtsreich. Dieses Verfahren[68] (i. e. Mitsunobu-Inversion, vgl. Kap. 6.3.2) mit bzw. und Phthalimid als N-H-Säure wurde aus folgenden Gründen gewählt:

1) Da die Reaktion unter vollständiger Inversion abläuft, wird die ursprüngliche (3S)-Konfiguration der als Hauptprodukte zur Verfügung stehenden anti-Addukte 11 in die (R)-Konfiguration

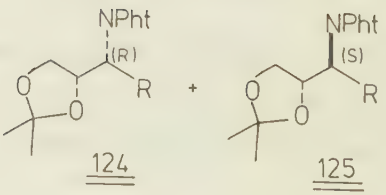
von 124 umgewandelt, also letztlich in die gewünschte D-Form der Aminosäuren.

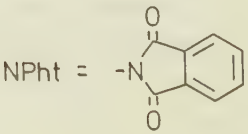
2) Die anschließende Umwandlung des Dioxolanringes von 124 in die Carboxylgruppe der Aminosäure erforderte in jedem Fall den Schutz der NH_2-Funktion; die Mitsunobu-Reaktion mit Phthal=imid hat den Vorteil, daß die Schutzgruppe gleich mit einge=führt wird. Zudem können die Alkohole 11 und 12 in einem Schritt substituiert werden.

3) Die Phthalimido-Schutzgruppe hat sich in der Peptidchemie bewährt[86] und liefert häufig kristalline Derivate. Sie läßt sich mit Hydrazin unter sehr milden Bedingungen entfernen, ist aber gegenüber verdünnten Säuren und den meisten Oxidations=mitteln weitgehend inert.



11,12 / 124,125	R
a	CH_3
b	C_2H_5
d	$CH{=}CH_2$
e	$CH_2CH{=}CH_2$
g	$n\text{-}C_3H_7$





Zur Mitsunobu-Reaktion wurden in der Regel die jeweils aus der Organometalladdition an 10 erhaltenen Diastereomerenge=mische von 11 und 12 eingesetzt. 11g/12g (R = Propyl) konnte bequem durch katalytische Hydrierung von 11e/12e her=gestellt werden. Da bei der Umsetzung auch Hydrazoester und Triphenylphosphinoxid in äquimolaren Mengen anfallen, mußten 124 und 125 stets durch Flashchromatographie aus dem Rohpro=dukt isoliert werden. Speziell bei größeren Ansätzen erforder=te dies einen nicht unerheblichen präparativen Aufwand. Aus den erhaltenen Isomerengemischen von 124 und 125 konnte das Haupt=produkt 124 durch fraktionierte Kristallisation aus Ethanol meist problemlos abgetrennt werden. Nur im Falle des 60:40-Ge=misches von 124d und 125d (R=Vinyl) war die Trennung nicht immer auf Anhieb reproduzierbar und wurde deshalb auf der näch=sten Stufe durchgeführt. Tab. 21 faßt die wesentlichen Daten der durchgeführten Mitsunobu-Reaktionen zusammen.

Analytik:

Die Verbindungen 124 und 125 konnten im ^{1}H-NMR anhand der diastereotopen Signale von 1-H bzw. 1'-H unterschieden werden. Als Beispiel hierfür ist in Abb. 17 das ^{1}H-NMR-Spektrum eines Gemisches von 124g und 125g bei 270 MHz wiedergegeben. Bei etwa 4 ppm sind darin vier basisliniengetrennte Doppeldubletts zu erkennen, die dem 1-H bzw. 1'-H der beiden Diastereomeren zuzuordnen sind. Die Phthalimidogruppe übt einen bemerkenswert starken Anisotropieeffekt auf ihre α-ständigen Nachbargruppen aus: nur eines der beiden 4-H absorbiert wie üblich bei etwa

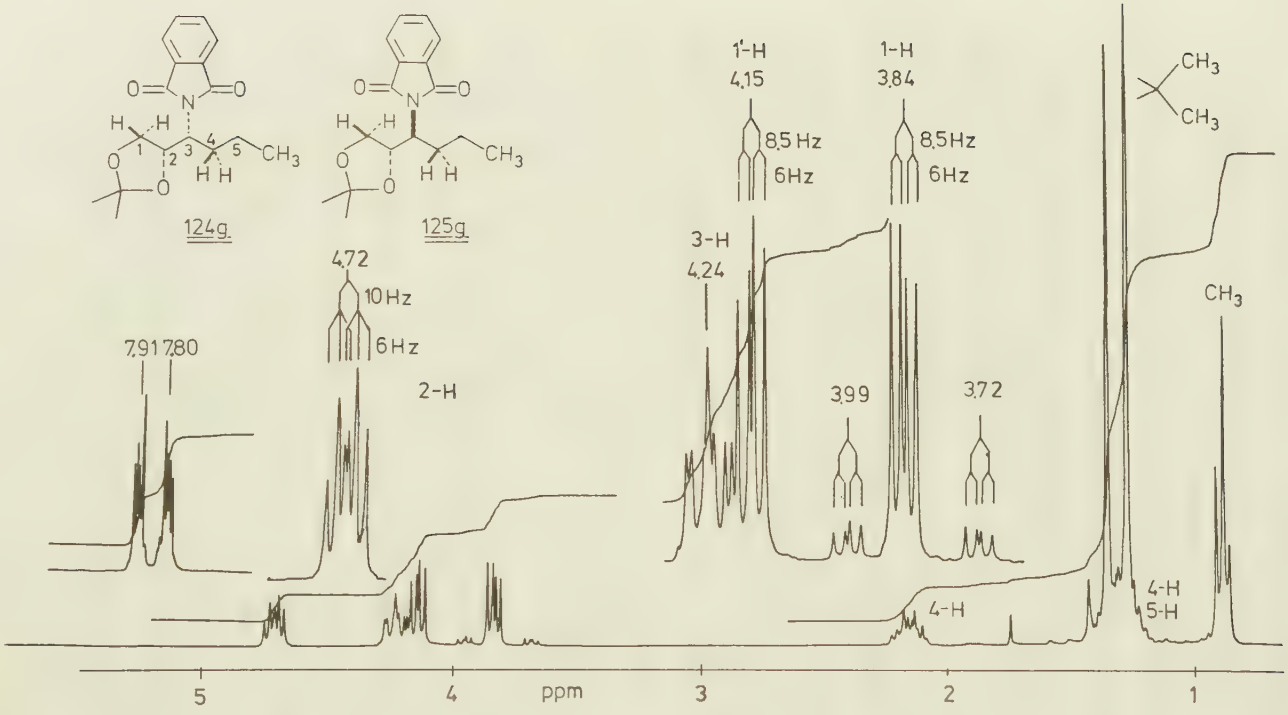


Abb. 17: ^{1}H-NMR-Spektrum eines 86:14-Gemisches von 124g und 125g (270 MHz, $CDCl_3$)

1.3 ppm, während das zweite um nahezu 1 ppm tieffeldverschoben ist. Auch das 2-H (Zuordnung durch Einstrahlexperiment) weist mit 4.89 ppm eine vergleichsweise hohe chemische Verschiebung auf.

Tab. 21: Mitsunobu-Reaktionen von 11/12 mit Phthalimid

Nr.	Fall	11/12-Verhältnis	Bedingungen [1]	Ausbeute(%) gesamt	Ausbeute(%) isol.124	Nebenprodukt(e)
1	a	67:33	A	66	27	[2]
2	b	84:16	A	71	39	[2]
3	d	56:44	A,B	33-51	[3]	126,127
4	e	86:14	A	32-39	23-29	128,129
5	e	100: 0	B	36	-.-	128,129 [4]
6	g	86:14	A	76	36	130 [5]

1) A: 11/12 +je 1.0-1.1 Äquiv. Phthalimid bzw. Triphenylphosphan in THF bei -10°C vorgelegt, Azoester zugetropft, dann 12 Std. 25°C; B: in Toluol, sonst wie A; 2) Keine oder in nicht nachzuweisenden Mengen; 3) Trennung auf dieser Stufe nur in analytischem Maßstab durchgeführt; 4) ca. 50% isolierte Ausbeute; 5) ca. 10% isolierte Ausbeute

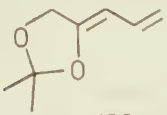
Nebenprodukte:

Während die Umsetzungen Nr. 1 und 2 glatt zu den gewünschten Produkten führten, bildeten sich bei Nr. 3-6 auch nachweisbare Mengen an Eliminierungsprodukten, die - falls möglich - chromatographisch isoliert wurden:

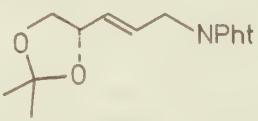
Aus dem Rohprodukt von 124d und 125d konnte in einer unpolaren

Fraktion der rasch polymerisierende Enolether 126 sowie in einer polaren Fraktion das nicht aufgetrennte Gemisch von un= umgesetztem 11d/12d, Phthalimid und eines Olefins isoliert werden. Von letzterem durfte man aufgrund der Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum annehmen, daß es sich um das S_N2'-Produkt 127 handelte.[98] Das Produktverhältnis dieses Ansatzes war ange= sichts der zahlreichen im Rohprodukt vorhandenen Komponenten (mindestens neun!) nicht annähernd zuverlässig zu ermitteln. Aus 11e/12e (R=Allyl, Exp. 4 und 5) bildeten sich 124e/125e und die chiralen Diene 128 bzw. 129 (128:129 = 85:15 lt. ^{1}H- und ^{13}C-NMR) etwa im Verhältnis 1:1, das Hauptprodukt war hierbei problemlos abtrennbar.

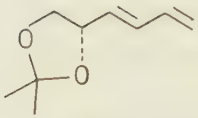
Bei Nr.6 schließlich wurden etwa 10% 130 isoliert.



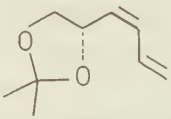
126



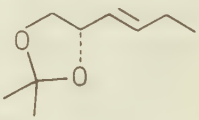
127



128



129

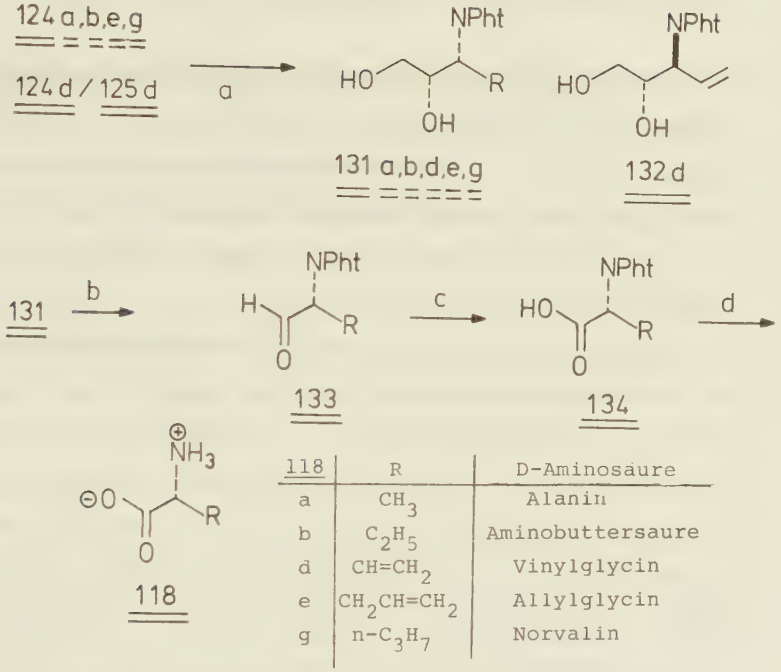


130

9.3 Umwandlung von 124 in D-α-Aminosäuren

Der Abbau des Dioxolanringes von 124 (125) erfolgte auf dem bei der Herstellung von α-Benzyloxycarbonsäuren (vgl. Kap. 4) bereits erprobten Weg (s. Schema 14).

Schema 14:



118	R	D-Aminosaure
a	CH_3	Alanin
b	C_2H_5	Aminobuttersaure
d	$CH{=}CH_2$	Vinylglycin
e	$CH_2CH{=}CH_2$	Allylglycin
g	$n\text{-}C_3H_7$	Norvalin

a: 2N H_2SO_4/Methanol, 2 Std. Rückfluß oder CF_3COOH/Methanol, 25°C; b: $Pb(OAc)_4$/Benzol, 30 Min. 25°C; c: CrO_3/H_2SO_4 in Aceton, 0-25°C, ca. 15 Min.; d: Hydrazinhydrat/EtOH, 2 Std. Rück= fluß.

9.3.1 Acetonidspaltung

Saure Hydrolyse der diastereomerenreinen Verbindungen 124a,b,e und g lieferte die 3-Phthalimido-1,2-diole 131. 124d und 125d wurden als Gemisch umgesetzt; aus dem erhaltenen Rohprodukt konnte 131d zuverlässig durch Kristallisation aus Benzol ab= getrennt werden.

9.3.2 (R)-α-Phthalimidoaldehyde:

Die Aldehyde 133 wurden durch Criegee-Spaltung der Diole 131 hergestellt und nach wäßriger Aufarbeitung als leicht gelbe, viskose Öle erhalten, die ^{1}H-NMR-spektroskopisch rein waren. Außer 133d waren alle Verbindungen hinreichend stabil und konnten ohne Zersetzung oder Verlust an optischer Reinheit mehrere Wochen im Kühlschrank aufbewahrt werden. Die optische Drehung von 133g änderte sich auch nach Flashchromatographie nicht. Der β,γ-ungesättigte Aldehyd 133d war jedoch aufgrund seiner extremen Instabilität nicht in reiner Form isolierbar. Da bereits nach 3 Std. Aufbewahrung im Kühlschrank vollständige Zersetzung eintrat, wurde die Substanz sofort nach Aufarbeitung weiteroxidiert. Versuche, 133d mit DIBAH (-78°C) oder Natriumborhydrid zum Alkohol zu reduzieren, führten ebenfalls nur zu Zersetzungsreaktionen. Beim Versuch, 133g durch Flashchromatographie zu reinigen, isomerisierte der Aldehyd vollständig zum konjugierten Produkt 135.

9.3.3 D-Amino- und Phthalimidocarbonsäuren

9.3.3.1 Alanin, Aminobuttersäure, Allylglycin und Norvalin

Die Oxidation der Aldehyde 133 nach Jones lieferte die kristallinen Phthalimidocarbonsäuren 134a,b,e und g, deren Hydrazinolyse in guten Ausbeuten die freien Aminosäuren ergab. Die physikalischen Daten von 118a,b,e und g stimmten mit den Literaturdaten überein (vgl. Tab. 22). Die Aminosäuren besaßen ee-Werte ≥95%.

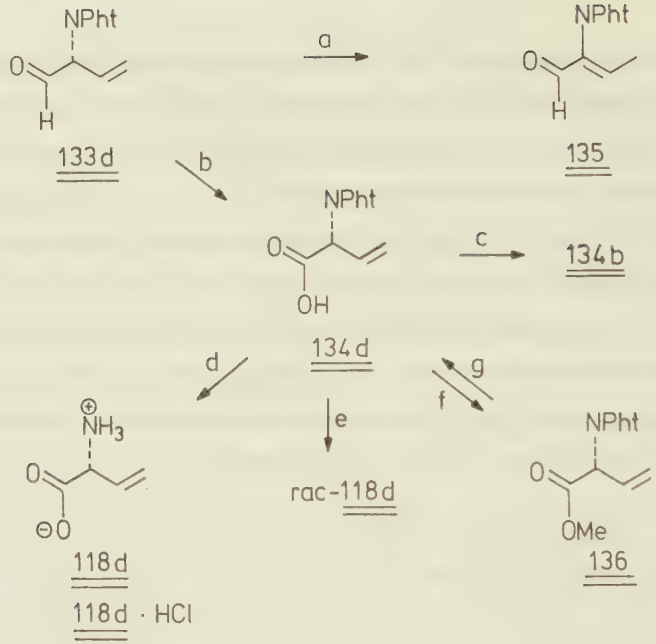
9.3.3.2 D-Vinylglycin (118d)

Eine Ausnahme stellte hierbei erneut die zu D-Vinylglycin füh= rende Sequenz dar: Die Oxidation von 133d zu 134d verlief mit relativ schlechter Ausbeute (zwischen 40 und 60%) und war von Zersetzungsreaktionen begleitet. Das als sehr viskoser Sirup anfallende 134d war ^{1}H-NMR-spektroskopisch rein, konnte aber nicht zur Kristallisation gebracht werden. Deshalb wurde mit Diazomethan der Methylester 136 hergestellt, der sich chro= matographisch reinigen und kristallisieren ließ. Die saure Rück= spaltung in 134d führte dann zwar zu kristalliner, aber auch fast vollständig racemisierter Säure.

Um Informationen über die Enantiomerenreinheit von 134d zu gewinnen, wurde dieses durch katalytische Hydrierung in 134b umgewandelt und mit der authentischen, durch Oxidation von 133b gewonnenen Probe verglichen. Aus den Drehwerten in $CHCl_3$ ergab sich für 134d ein ee-Wert von 92±2%. Es bleibt ungeklärt, ob dieser Verlust an optischer Aktivität auf langsame Racemisie= rung von 133d bei der Oxidation oder mangelnde Konfigurations= stabilität von 134d bei Aufbewahrung bzw. Hydrierungsreaktion zurückzuführen ist.

Das nach Hydrazinolyse von 134d entstandene, stark verunrei= nigte Rohprodukt wurde mehrfach umkristallisiert. Dabei rei= cherte sich reines D-Vinylglycin in den Mutterlaugen an. Die Vorfraktionen enthielten lt. ^{1}H-NMR geringe Mengen Aminobutter= säure. Letztere könnte sich aufgrund der Anwesenheit von Diimin

Schema 15:



a: Flashchromatographie an Kieselgel, quant.; b: wie c) in Schema 14, 40-60%; c: H_2/5%Pd/C,MeOH, 93%; d: 118d: Hydrazin= hydrat, EtOH, 2 Std. Rückfluß, 87% (roh), 29% (rein); 118d HCl: wie zuvor, Aufarb. mit 2N HCl, 20%; e: 6N HCl, 4 Std. Rückfluß, 69%, Produkt weitgehend racemisch; f: CH_2N_2, Et_2O, 93%; g: 2N HCl, 36 Std. Rückfluß, 89% racemisches Produkt

(Hydrazin + O_2 ?) oder, wie in Lit.[93b] beschrieben, durch Zer= setzung aus 118d gebildet haben. Eine analysenreine Fraktion von 118d mit Schmp. 213-215°C (Zers.) hatte einen $[\alpha]_D^{20}$ = -85.3 (c= 1.0, H_2O) und -92.8 (c= 1.1, 2N HCl); in der Literatur[93a]

Tab. 22: Ausbeuten und Drehwerte der hergestellten D-Amino=säuren.

D-Aminosäure	Ausbeuten[1] ab 11/12	$[\alpha]_D^{20-22}$ (c/Lösungsmittel) gemessen	Literatur	Lit.
Alanin	26.4/10.8	-13.9(1.9/1N HCl)	-14.2(6/1N HCl)	99a
Aminobutter=säure	32.7/17.8	-7.8(4.0/H_2O)	-7.9(4.0/H_2O)	99b
Vinylglycin	7.5/ 3.5	-85.3(1.0/H_2O)	-93.8(1.5/H_2O)[2]	93a
Vinylglycin-hydrochlorid	9.1/ 2.4	-74.1(1.3/H_2O) -90.9(1.0/2N HCl)	78.5(1.9/H_2O)[3] 96 (1/2N HCl)[3]	93b
Allylglycin	18.6/15.1	37.9(1.3/H_2O)	37.8(4.0/H_2O)	100
Norvalin	43.5/24.4	-23.6(2.0/2N HCl)	-25.0(2.0/2N HCl)	101

1) Reinausbeuten vor/nach Diastereomerentrennung 2) für 83%ee
3) für ent-118d HCl

---

wird ein Schmp. von 216-218°C (Zers.) und $[\alpha]_D^{22}$ = -94.2 (c= 1.5, H_2O) für 83%ee berichtet. Dieser Literaturdrehwert war offenbar unkorrekt, wie aus der optischen Drehung des nachweis=lich enantiomerenreinen, literaturbekannten[93b] Hydrochlorids von ent-118d hervorging. Dieses wurde durch Hydrazinolyse von 134d und salzsaurer Aufarbeitung hergestellt. Die Reaktion ergab ein dunkelbraunes Rohprodukt, aus dem durch mehrfache Kristallisa=tion 118d HCl in reiner Form, aber schlechter Ausbeute abge=trennt wurde. Ein Vergleich der gemessenen Drehwerte in H_2O

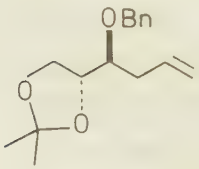
und HCl mit den Literaturdaten ergab einen ee-Wert von 94%. Das dargestellte Hydrochlorid von 118d zersetzte sich in Lösung ziemlich rasch: bereits nach drei Stunden färbten sich die zur Drehwertmessung bereiteten Proben leicht gelb und auch im DC waren jetzt mehrere Komponenten nachweisbar.
Die Spaltung von 134d mit 6N Salzsäure zu 118d HCl und Phthalsäure ergab racemisches Produkt. In Schema 15 sind alle durchgeführten Versuche zusammengefaßt.

10. Herstellung weiterer chiraler Bausteine

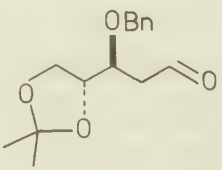
Im Zusammenhang mit den in den vorstehenden Kapiteln beschriebenen Naturstoffsynthesen wurden noch einige andere chirale Moleküle hergestellt, die von präparativen Interesse sind.

10.1 Funktionalisierung von 24e

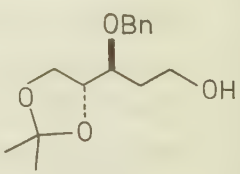
Aus Benzylether 24e läßt sich nach Ozonolyse der Aldehyd 137 und daraus durch $NaBH_4$-Reduktion Alkohol 138 herstellen.
Die Verbindungen sollten durch Wittig-Reaktion, stereoselektive Organometalladdition bzw. Nucleophile Substituion weiter funktionalisierierbar sein.



24e



137



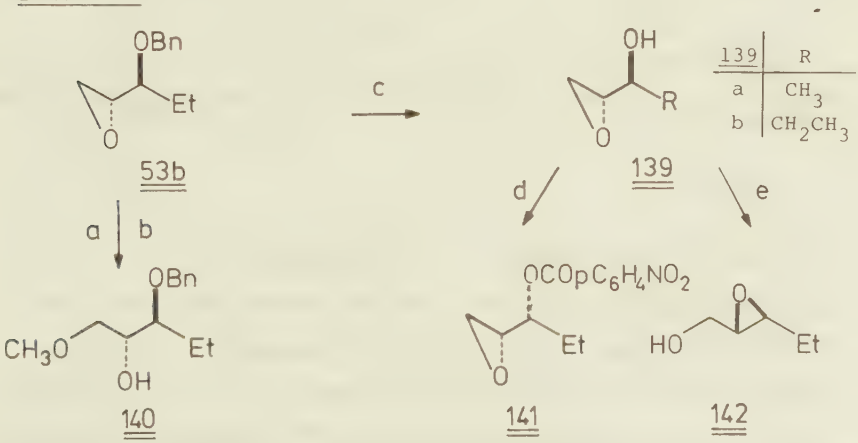
138

10.2 Chirale Epoxyalkohole

Optisch aktive Epoxyalkohole des Typs 139 erfreuen sich in der Organischen Synthese zunehmender Beliebtheit[7,30]. Deren Herstellung über die Sharpless-Epoxidation gelingt jedoch bei kleinen Resten nur mit sehr mäßigen Ausbeuten[67,102]. So wurde etwa 139a durch Epoxidation von Buten-3-ol in lediglich 27% Ausbeute (bezogen auf das eingesetzte Racemat, die Effektivausbeute berträgt 13.5%) und 91% ee erhalten[102]. Zusätzlich ist bei dieser Methode wegen der Labilität von Epoxyalkoholen die Auswahl an möglichen Schutzgruppen recht gering.

Aus diesem Grund wurden auch einige Reaktionen des ohne chromatographische Trennung aus 10 zugänglichen Epoxids 53b (vgl. Kap. 6.3) untersucht (Schema 16):

Schema 16:

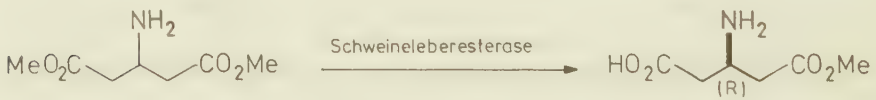


a: MeOH, 3 Tropfen 65%ige $HClO_4$, 4 Std. 25°C, 82%; b: MeOH/10% KOH, 2 Std. Rückfluß, 72%; c: H_2/Pd/C, MeOH, 18 Std., 53%; d: Mitsunobu-Bedingungen, 76%; e: 0.5N NaOH, 1 Std. 25°C, 74%

53b ließ sich sowohl mit methanolischer KOH als auch mit Methanol unter Zusatz katalytischer Mengen $HClO_4$ glatt zu vollkommen isomerenreinem 140 spalten. Durch katalytische Hydrierung von 53b wurde 139b gewonnen, das per Mitsunobu-Reaktion zum p-Nitrobenzoat-geschützten threo-Epoxid 141 invertiert wurde. Die Payne-Umlagerung[103] von 139b führte zu einem 90:10-Gemisch von 142 und 139b.

10.3 Chirale Aminoglutarsäure-Äquivalente

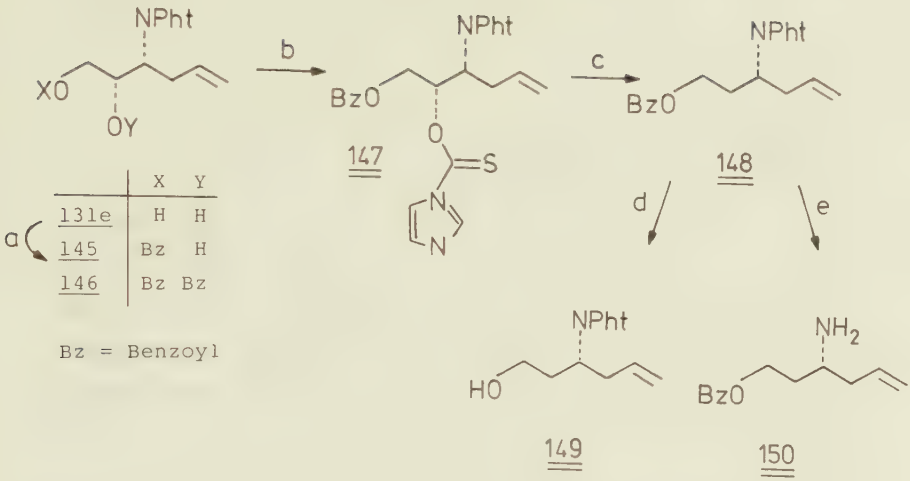
Als Zwischenverbindungen für die Synthese von β-Lactam-Antibiotica kommen chirale Äquivalente der (optisch inaktiven) 3-Aminoglutarsäure in Betracht[104a]. Die (R)-β-Aminosäure 144 wurde dazu z. B. durch enantiotopos-selektive Esterhydrolyse von 143 gewonnen.[104b]



143 144

Auch das aus 131e zugängliche 148 (Schema 17) ist als ein solches Äquivalent anzusehen. Zur Entfernung der sekundären OH-Gruppe in 131e wurde dieses zu 145 benzoyliert und nach chromatographischer Abtrennung des Nebenprodukts 146 nach der modifizierten Barton-McCombie-Methode[105] über das Thiocarbonylimidazol-Derivat 147 mit Bu_3SnH zu 148 reduziert. 148 konnte selektiv entweder zu 149 oder 150 gespalten werden.

Schema 17:



---

a: Benzoylchlorid/Pyridin, -10°C, dann 16 Std. 25°C, 70%; b: N,N'-Thiocarbonyldiimidazol/THF, 4 Std. Rückfluß, 16 Std. 25°C, 92%; c: n-Bu_3SnH/Toluol, 25 Std. Rückfluß; d: KOH/MeOH, 48 Std. 25°C, 80%; e: Hydrazinhydrat/EtOH, 4 Std. Rückfluß, 90%

EXPERIMENTELLER TEIL

11. Allgemeines

11.1 Physikalische Meßgeräte

^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektroskopie: Bruker WH 270 oder AC 250, Varian A 60, EM 360 bzw. XL-100. Alle Spektren wurden mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard (δ = 0 ppm) gemessen, bei Verwendung von D_2O als Lösungsmittel wurde das Natriumsalz der 3-(Trimethylsilyl)-propansulfonsäure zugesetzt. Wenn nicht anders vermerkt, erfolgte die Auswertung nach erster Ordnung.

IR-Spektroskopie: Perkin-Elmer Modell 580 B oder 125, Angabe der Banden nach fallenden Wellenzahlen (cm^{-1}). Es bedeuten: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach, br = breit.

Massenspektrometer: Varian MAT 711 und MAT 112 S.

Schmelzpunkte: Büchi SMP 20, unkorrigiert.

Polarimetrie: Perkin-Elmer 121 oder Zeiss LEP A2. Alle Drehwerte sind bei 589 nm abgelesen bzw. auf diese Wellenlänge umgerechnet.

11.2 Präparative Methodik, Trocknung und Reinigung von Lösungsmitteln und Ausgangsmaterialien

Bei allen metallorganischen Umsetzungen wurde unter strengem Luft- und Feuchtigkeitsausschluß gearbeitet. Als Schutzgas dienten Spezialargon oder Stickstoff (Linde), der durch alkalische Pyrogallol-Lösung, Blaugel und Sicapent nachgereinigt wurde. Die Apparaturen wurden vor Versuchsbeginn im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und anschließend mit Stickstoff gefüllt.

11.2.1 Lösungsmittel

Die Reinigung und Absolutierung erfolgte nach gängigen Vorschriften[106]. Tetrahydrofuran (THF) wurde über basisches Aluminiumoxid (WOELM, Akt.-Stufe I) filtriert, über $LiAlH_4$ destilliert und anschließend in einer Umlaufapparatur bis zur anhaltenden Blaufärbung über Kalium/Benzophenon getrocknet. Diethylether, Benzol und Toluol wurden nach Vorreinigung über basischem Al_2O_3 durch Einpressen von Natrium wasserfrei gehalten. Methanol wurde über Magnesiumspänen, Pyridin über KOH gekocht, abdestilliert und unter Schutzgas aufbewahrt. Dichlormethan und Chloroform ließ man kurz vor Gebrauch eine mit Aluminiumoxid gefüllte Säule passieren.

11.2.2 Chemikalien und Organometalle

Ausgangsmaterialien und Feinreagenzien wurden von Aldrich, Fluka, Merck oder Sigma bezogen und, falls nötig, vorgereinigt. Vielfach stellten auch die Firmen BASF und SCHERING großzügige Chemikalienspenden zur Verfügung.
Grignard- und Organolithiumverbindungen wurden nach Routinevorschriften stets frisch bereitet und umgehend eingesetzt.[107]

11.3 Chromatographische Verfahren

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden Kieselplatten der Firma Merck (5554) mit UV-Indikator verwendet. Nicht UV-aktive Substanzen wurden durch Besprühen mit halbkonzentrierter Schwefelsäure sichtbar gemacht. Als Laufmittel dienten Gemische von Ethylacetat (Ea) und Hexan (H).

Präparative Säulenchromatographie: Kieselgel v. WOELM, Akt. 1

Flash-Technik[108]: Kieselgel 60, 0.040-0.063 mm (Merck 9385), Preßluft oder Stickstoff.

Analyische HPLC: Anlagen der Firmen Knauer und Waters, RI- und UV-Detektion, maschinelle Integration. Es standen mehrere, vor allem mit Nucleosil (Macherey & Nagel) und Lichrosorb (Merck) unterschiedlicher Korngröße bepackte Säulen zur Verfügung. Die Lösungsmittel (p.a.-Qualität) wurden vor Verwendung 30 Minuten im Ultraschallbad entgast. Von den zu untersuchenden Proben stellte man ca. 1%ige Lösungen her und injizierte davon stets Volumina, die deutlich unterhalb der Trennkapazität der jeweiligen Säule lagen. Unter dieser Voraussetzungen sind die beschriebenen Chromatogramme reproduzierbar.

Präparative HPLC: Dazu wurde das im analytischen Maßstab optimierte System eingesetzt. Die mit dem entsprechenden Adsorbens (7µ) befüllten Säulen hatten die Normgröße 32x250 mm, das benutzte Lösungsmittelgemisch wurde abrotiert und wiederverwendet. Um das Trennverfahren möglichst effizient zu gestalten, wurden die Einspritzungen nach Möglichkeit überlagert und die Säule soweit belastet, daß die Komponenten gerade noch auf-

getrennt wurden (d. h. Injektionen bis zu 1 ml Substanz). Bei einer durchschnittlichen Pumpenförderleistung von 60-80 ml/min. konnten damit 3-5 Einspritzungen pro Stunde erfolgen. Erfahrungsgemäß sind die Retentionszeiten bei präparativen Trennungen größeren Schwankungen unterworfen, da Faktoren wie Überlastungs- und Abnutzungsgrad sowie der dementsprechende Gegendruck der Säule mit ins Gewicht fallen. Es erschien deshalb nicht sinnvoll, die präparativen Retentionszeiten der einzelnen Verbindungen mit anzugeben. Bei Bedarf können diese aber - für Optimalbedingungen - aus den analytischen Daten berechnet bzw. abgeschätzt werden[109].

12. Synthese der Ausgangsmaterialien, Routinevorschriften

12.1 1:2,5:6-Diaceton-D-mannit (9)

Durch die im folgenden beschriebene Abwandlung der Vorschrift von Baer und Fischer[14,15] können große Mengen von 9 bequem hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 2.0 kg wasserfreiem Zinkchlorid in 10 L Aceton (techn.) wurden unter Eiskühlung 1.0 kg (5.5 mol) D-Mannit eingetragen und anschließend unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Std. bei Raumtemp. gerührt. Zu der nunmehr klaren Lösung wurden langsam 2.3 kg (16.6 mol) Kaliumcarbonat (gelöst in 2.5 L Wasser) gegeben und dabei für gute Durchmischung gesorgt. Zur vollständigen Ausfällung des Zinkcarbonats gab man

2 L Diethylether zu und saugte nach 1 Std. ab. Nachwaschen mit etwa 2 L Aceton und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte eine weiße Masse, die in Methylenchlorid (ca. 2 L) aufgenommen wurde. Die organischen Phase wurde abgetrennt, mit Wasser (300 ml) gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Der luftgetrocknete Rückstand wurde fein zermörsert und (in mehreren Portionen) mit einer Soxhlet-Apparatur kontinuierlich extrahiert (Petrolether, Siedebereich 80-110°C). Beim langsamen Abkühlen kristallisierte 9 in Form reinweißer Nadeln aus, in der Soxhlet-Hülse verblieben geringe Mengen eines gelblichen Rückstandes. Absaugen und Waschen mit niedrigsiedendem Petrolether lieferte insgesamt 950.0 g (66%) farblose Nadeln mit Schmp. 115-116°C.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 und 1.40 (je s, je 6H, CH_3), 2.63 (d, J = 7 Hz, 2H, OH), 3.76 (mc, 2H, 3-H und 4-H), 3.98 (dd, J = 5 Hz und 8 Hz, 2H, 1-H, 6-H), 4.09 - 4.24 (m, 4-H, übrige H).

12.2 (R)-2,3-O-isopropylidenglcerinaldehyd (10)

Die Herstellung erfolgte ebenfalls in Anlehnung an die Literaturvorschrift[14,15]:

Zu einer Suspension von 62.5 g (238.4 mmol) 9 in 1.5 L Benzol (über basisches Al_2O_3 filtriert) gab man portionsweise 105.6 g (238.3 mmol) Bleitetraacetat und rührte den Ansatz 30 Min. bei Raumtemp.. Danach wurde abgesaugt, das Lösungsmittel abrotiert (Badtemp. max. 40°C), der Rückstand in abs. Ether (800 ml)

aufgenommen und 15 Min. mit 100 g wasserfreiem Kaliumcarbonat gerührt. Falls nach Abfiltrieren und Entfernen des Solvens i. Vak. noch Essigsäure vorhanden war, wurde die Prozedur wiederholt. Nach kurzem Trocknen am Ölpumpenvakuum (1 Torr, Raumtemp.) verblieben zwischen 40.3 und 51.5 g (65 bis 83%) farbloses, viskoses Öl von charakteristischem Geruch, das, wenn nicht anders vermerkt, ohne weitere Behandlung sofort umgesetzt wurde. In Einzelfällen wurde 10 durch Destillation über eine 10 cm-Vigreux-Kolonne (Kp. 42-45°C, 12 Torr) gereinigt. Dabei war eine gute Kühlung der Vorlage erforderlich. Man erhielt etwa 36 g (58%) 10. Im Destillationskolben verblieben erhebliche Mengen an polymerisiertem Produkt.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 und 1.47 (je s, je 3H, CH_3), 3.87-4.55 (m, 3H, 2-H, 3-H, 3'-H), 9.66 (d, J = 2 Hz, 1H, 1-H).

$[\alpha]_D^{20}$ = 64.6 (c = 5, Benzol)

12.3 1:2,5:6-Diacetonsorbit (16) und rac-10[18]

Die Darstellung von 16 aus 15 erfolgte nach der Variante von Heathcock[110]:

Aus 85 g (467 mmol) Sorbit wurden nach Extraktion des Rohproduktes mit heißem n-Heptan und Kristallisation aus n-Butylether 11.80 g (9.6%) 16 in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 94-95°C gewonnen.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38, 1.40, 1.43 und 1.48 (je s,

je 3H, CH_3), 2.72 (d, J = 6 Hz, 1H, OH), 2.86 (d, J = 6 Hz, 1H, OH), 3.52 und 3.76 (je mc, je 1H, 3-H und 4-H), 3.83-4.32 (m, 6H, übrige H).

rac-10 wurde aus 16 nach 12.2 in 64%iger Ausbeute erhalten.

12.4 1:2,5:6-Di-O-isopropyliden-α-D-glucofuranose (Diaceton-glucose 38)

38 wurde nach Lit.[81] in 46%iger Reinausbeute gewonnen. Farblose Nadeln mit Schmp. 105-106°C.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32, 1.36, 1.44 und 1.49 (je s, je 3H, CH_3), 2.87 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.90-4.49 (m, 5-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.53 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 5.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H, 1-H).

12.5 Allgemeine Vorschrift zur Benzylierung von Alkoholen

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und aufgesetztem Blasenzähler wurden 1.1-1.3 Moläqiv. Natriumhydrid (als 50 bis 80%ige Dispersion in Mineralöl oder durch Digerieren in Pentan gereinigt) in 50 ml THF/g vorgelegt und bei Raumtemp. eine Lösung des Alkohols (gelöst in 5-10 ml THF/g) langsam zugetropft. Anschließend fügte man noch abs. Dimethylsulfoxid (2 ml/g Alkohol) hinzu und erhitzte 2 Std. am Rückfluß. Nach Abkühlen wurden zu der dunkelbraunen, klaren Lösung 1-1.5 Moläquiv. Benzylbromid oder -chlorid getropft und 12 Std. bei

Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde in Ether aufgenommen, mit Wasser und ges. Bicarbonatlösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Überschüssiges Benzylhalogenid entfernte man durch Abziehen im Ölpumpenvakuum (10^{-3} Torr/50-60°C Badtemp.). Das Produkt wurde durch HV-Destillation in analysenreiner Form erhalten.

12.6 Abspaltung von Isopropylidengruppen

Das zu hydrolysierende Acetonid wurde in 1,4-Dioxan oder Methanol gelöst, 2N Schwefelsäure (2-3 ml/g) hinzugefügt und 12 Std. bei Raumtemp. gerührt. Falls nach dieser Zeit im DC noch Ausgangsmaterial nachzuweisen war, erhitzte man 2 Std. am Rückfluß. Zur Aufarbeitung wurde in Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und mit Bicarbonatlösung und Wasser extrahiert. Trocknen (Na_2SO_4), Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer und anschließend am Ölpumpenvakuum lieferte das Glykol als farblosen, viskosen Sirup.

12.7 Criegee-Spaltungen

In eine gerührte Lösung des 1,2-Diols in abs. Benzol (5-10ml/g) wurden bei Raumtemp. portionsweise 1.1 Moläquiv. Bleitetraacetat eingetragen. Nach 30 Min. wurde abgesaugt, mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat solange mit ges. Bicarbonatlösung und Wasser extrahiert, bis die organische Phase farblosblieb. Trocknen ($MgSO_4$) und Einrotieren ergab den rohen Aldehyd.

12.8 Mitsunobu-Inversionen[68]

Der zu invertierende Alkohol (1.00 Moläquiv.), 1.05-1.1 Mol=äquiv. Triphenylphosphan und 1.0-1.1 Moläquiv. der C-H-aciden Komponente wurden in abs. THF (ca. 15 ml/g Alkohol) vorgelegt und zu der auf -10 bis 0°C gekühlten Mischung langsam eine Lösung von 1.05 Moläquiv. Azodicarbonsäurediethylester in THF (ca. 5 ml/g) getropft. Nach etwa 3 Std. wurde das Kühlbad ent=fernt und noch weitere 15 Std. bei Raumtemp. gerührt. Zur Auf=arbeitung rotierte man die entstandene gelbe Lösung ein und isolierte das Produkt durch Flashchromatographie.

12.9 Acylierungen

Der umzusetzende Alkohol wurde in abs. Pyridin vorgelegt und bei 0°C mit dem entsprechenden Säurechlorid oder Säureanhydrid versetzt. In letzterem Fall gab man noch eine Spatelspitze 4-N,N-Dimethylaminopyridin zu und rührte solange bei Raumtemp., bis im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar war. Anschlies=send nahm man in Chloroform auf, extrahierte mit Wasser, zwei=mal intensiv mit 2N Schwefelsäure, Wasser und Bicarbonatlösung. Nach Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Solvens i. Vak. wur=den noch vorhandene Pyridinreste am Ölpumpenvakuum abgezogen.

12.10 Mosher-Analysen

Die Herstellung von (R)-3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenylpropan=säurechlorid (22) aus (S)-(-)-3,3,3-Trifluormethyl-2-methoxy-

2-phenylpropionsäurechlorid (Aldrich) erfolgte nach Literatur=vorschrift[42]. Es wurden jeweils ca. 100 mg des zu untersu=chenden Alkohols nach Vorschrift 12.9 mit 22 verestert und das Rohprodukt ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopisch untersucht. Im ^{13}C-NMR wurde für basisliniengetrennte Signale eine Er=fassungsgrenze von 1% angenommen.

12.11 Chromsäure-Oxidation von Aldehyden

Herstellung des Reagens:

Nach Lit.[111] wurden 2.0 g Chromtrioxid in 12 ml Wasser ge=löst und unter Eiskühlung vorsichtig 2.7 ml konz. Schwefelsäure zugetropft.

Oxidation:

Zu einer eisgekühlten Lösung des Aldehyds in Aceton (techn., ca. 15 ml/g) wurde unter Rühren solange frisch bereitete Chrom=schwefelsäure getropft, bis die rote Farbe der Mischung 5 Min. lang bestehen blieb. Nach Vernichten des überschüssigen Oxida=tionsmittels mit Isopropanol rotierte man ein, nahm in Ether auf und schüttelte mit Wasser. Extraktion mit ges. Bicarbonat=lösung, Überschichten der alkalischen Phase mit Ether, An=säuern bis pH 2 (2N Schwefelsäure), Schütteln der organischen Phase mit Wasser und Bicarbonat, Trocknen ($MgSO_4$) und Ein=rotieren lieferte die rohe Carbonsäure.

13 Umsetzung von (R)-2,3-O-isopropylidenglycerinaldehyd (10) mit Metallorganylen

13.1 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-O-isopropylidenbutan-1,2,3-triol (11a/12a)

Zu 250 ml einer 0.95 molaren Lösung von Methylmagnesium=iodid in Ether (238 mmol) wurden bei -10°C langsam 22.1 g (170 mmol) (R)-2,3-Isopropylidenglycerinaldehyd (10), gelöst in 50 ml Ether, innerhalb von 30 Min. zugetropft. Zur Ver=vollständigung der Reaktion wurde das Kühlbad entfernt und noch weitere zwei Stunden bei Raumtemp. gerührt. Anschließend hydrolysierte man das entstandene Alkoholat mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennte die org. Phase ab und extrahier=te noch dreimal mit je 50 ml Essigester. Waschen mit 30 ml Koch=salzlösung und Trocknen (Kaliumcarbonat) ergab nach Abziehen des Lösungsmittels 18.8 g Rohprodukt, das über eine kurze Ko=lonne (Kp. 88-90°C, 18 Torr) destilliert wurde. Ausbeute 15.88 g (63.9 %) farbloses, merkbar wasserlösliches Öl. Das Diastereomerenverhältnis 11a:12a betrug laut ^{1}H-NMR 68:32.

11a/12a-Gemisch: $[\alpha]_D^{20}$ = 25.7 (c = 2.2, Benzol);
Lit.[21]: $[\alpha]_D^{20}$ = 26.5 (c = 2.1, Benzol)

Analytische HPLC: Ethylacetat:Hexan = 7:93, Nucleosil 50 (5x70mm), 1.5 ml/min., 80 bar, RT(11a) 8.43 Min., RT (12a) 8.86 Min., RI-Detektion. Aus der Maschinenintegration ergab sich ein 11a:12a-Verhältnis von 66:34, die in Lit.[21] beschriebenen Nebenprodukte wurden nicht nachgewiesen.

1.40 g dieses Gemisches wurden durch präparative HPLC getrennt. Man erhielt 0.66 g 11a und 0.30 g 12a.

11a:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 1H, CH_3), 1.36 und 1.42 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.49 (s, breit, 1H, OH), 3.82 - 4.02 (m, 4H, übrige H).

IR (Film): 3340 (s, breit, OH), 2985 2938 2880 (s, CH), 1456 w, 1378 und 1367 (s, $C(CH_3)_2$), 1249 s, 1213 s, 1152 s, 1061 (s, C-O), 903 m, 853 s, 790 w cm^{-1}.

$C_7H_{14}O_3$ (146.19) Ber. C 57.51 H 9.65

Gef. C 57.17 H 9.25

$[\alpha]_D^{20}$ = 33.8 (c = 1.6, Benzol)

12a:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.37 und 1.44 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.73 (s, breit, 1H, OH), 3.61-3.72 (m, überlagert von 1-H, 1H, 3-H), 3.67 (dd, $J_{1,1'}$ = 7.5 Hz, $J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1H, 1-H), 3.93 (q, $J_{1,2} = J_{2,1'} = J_{2,3}$ = 6.5 Hz, 1H, 2-H), 4.01 (dd, $J_{1',1}$ = 7.5 Hz, $J_{1',2}$ = 6.5 Hz, 1H, 1'-H).

IR (Film): deckungsgleich mit dem von 11a

$[\alpha]_D^{20}$ = 5.9 (c = 1.4, Benzol)

Durchführung der Reaktion bei -65°C ergab in 63.6%iger Ausbeute ebenfalls ein Produktverhältnis von 67:33. Die Addition von Methylmagnesiumbromid in Ether bei -70°C lieferte in 60% Ausbeute ein 60:40-Gemisch von 11a und 12a.

Mosher-Analyse

MTPA-Ester von 11a: (23a) -

120 mg (0.82 mmol) 11a und 226 mg (0.89 mmol) 22 ergaben 290 mg (97.6%) 23a als farbloses Öl. Eine racemische Vergleichsprobe wurde aus rac-10 auf analogem Weg hergestellt. 125 mg (0.86 mmol) rac-11a und 231 mg (0.91 mmol) 22 lieferten 292 mg (94.3%) rac-23a.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) von 23a: δ = 1.32 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.35 und 1.40 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.58 (verbreiter= tes s, 3H, OCH_3), 3.80 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, 1H, 1-H), 4.07 (dd, $J_{1',1}$ = 8 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.18 (q, $J_{2,1} = J_{2,1'} = J_{2,3}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 5.25 (quint., $J_{3,4} = J_{3,2}$ = 6 Hz, 1H, 3-H), 7.52 (mc, 3H) und 7.66 (mc, 2H): Aromaten.

Zusätzliche Signale bei rac-23a: δ = 1.29 (d, J = 6 Hz, CH_3), 1.36 und 1.43 (je s, $C(CH_3)_2$), 3.60 (s, verbr., OCH_3), 3.70 (dd, $J_{1,1'}$ = 9 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1-H), 3.95 (dd, $J_{1',1}$ = 9 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1'-H), 4.09 (q, teilw. überlagert, $J_{2,1} = J_{2,1'} = J_{2,3}$ = 6Hz, 2-H), 5.18 (quint., $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 6 Hz, 3-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) von 23a: δ = 15.98 (CH_3), 25.12 und 26.27 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 55.22 (OCH_3), 65.84 (C-1), 73.00 und 76.98 (C-2 und C-3), ca. 85 ppm (q, sehr schwach, $J_{C,F}$ ca. 30 Hz, C-2'), 109.70 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 123.29 (q, $J_{C,F}$ = 288 Hz, CF_3), 127.45 (para-C), 128.35 (meta-C), 129.58 (ortho-C), 132.06 (ipso-C), 165.81 (C=O).

Zusätzliche Signale bei rac-23a: δ = 16.66 (CH_3), 25.29 und 26.50 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 66.19 (C-1), 73.32 und 77.08 (C-2 und C-3), 127.20 (para-C), 132.26 (ipso-C), 165.93 (C=O).

Ester von 11a/12a:

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Acetoxy-1,2-Di-O-isopropylidenbutan-1,2-diol (20a/21a)

2.21 g (15.1 mmol) 11a/12a-Gemisch und 1.80g (17.6 mmol) Acetanhydrid ergaben 2.91 g (98.1%) Estergemisch 20a/21a als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20 und 1.27 (je d mit J = 6 Hz, insges. 3H, CH_3), 1.32 und 1.42 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.01 (s, 3H, $CH_3C{=}O$), 3.63-4.39 (m, 3H, 1-H, 2-H), 4.68-5.20 (m, 1H, 3-H)

(2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropyliden-3-[3',5'-dinitrobenzoyloxy]-butan-1,2-diol (20b/21b)

Aus 1.80 g (12.3 mmol) 11a/12a und 2.90 g (12.6 mmol) 3.5-Dinitrobenzoylchlorid wurden 3.65 g (87.1%) 20b/21b als farbloses Öl gewonnen.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33-1.66 (m, 9H, CH_3, $C(CH_3)_2$), 3.70-4.83 (m mit scharfer Feinstruktur, 3H + 0.3H, 1-H, 2-H, 3-H v. 21b), 5.33 (mc, 0.7H, 3-H v. 20b), 9.22 (s, 3H, Aromaten)

(2R,3S) und (2R,3R)-3-Benzoyloxy-1,2-di-O-isopropylidenbutan-1,2-diol (20c/21c)

2.00 g (13.7 mmol) 11a/12a und 3.18 g (14.1 mmol) Benzoesäureanhydrid ergaben 2.95 g (83.5%) 20c/21c als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.27-1.50 (m, 9H, CH_3, $C(CH_3)_3$), 3.67-4.43 (m, 3H, 1-H, 2-H), 5.23 (mc, 1H, 3-H), 7.46 und 8.03 (je mc, 3H und 2-H, Aromaten).

13.2 (2R,3S) und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropylidenpentan-1,2,3-triol (11b und 12b)

Zu 500 ml einer frisch bereiteten 0.85 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Ether (425 mmol) wurden bei -10°C 41.00 g (315.0 mmol) 10, gelöst in 200 ml Ether, innerhalb von 1 Std. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Std. bei Raumtemp. weitergerührt, anschließend mit 0.4 L ges. Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Etherphase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase mit Ethylacetat (zweimal je 100 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte mit ges. Bicarbonatlösung (100 ml) und Wasser gewaschen. Trocknen (K_2CO_3) und Einrotieren lieferte 45.4 g gelbes Rohprodukt, das durch Destillation im Ölpumpenvak. (Sdp. 55 - 57°C/0.5 Torr) gereinigt wurde. Ausbeute 41.2 g (82%) farbloses Öl. Das Verhältnis von 11b:12b betrug lt. ^{1}H-NMR 86:14.

11b/12b-Gemisch:
MS (60 eV, 200°C): m/e = 159 (M^+-1, 1%), 145 (M^+-CH_3, 57%), 131 (M^+-C_2H_5, 5%), 117 (8%), 103 (9%), 102 (12%), 101 (M^+-C_3H_7O, 100%), 85 (31%).

$C_7H_{13}O_3$ (M^+-CH_3) Ber. 145.08647 Gef. 145.08637 (MS)

$[\alpha]_D^{20}$ = 22.1 (c = 2.0, $CHCl_3$)

Analytische HPLC: Hexan:Ethylacetat = 87:13, Porasil 10 (7.8x 300mm), 5 ml/min., 45 bar, RT(12b) 11.40 min., RT(11b) 14.08 min.; RI-Detektion: 11b:12b = 84:16.
Durch präparative HPLC wurden 2.00 g Gemisch getrennt.
Man erhielt nach Destillation der Fraktionen 1.37 g 11b und 0.28 g 12b.

11b:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.37 und 1.43 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.19-1.64 (m, 2H, 4-H), 2.75 (d, breit, 1H, OH), 3.67 (mc, 1H, 3-H), 3.88-4.09 (m, 3H, 1-H + 2-H).

IR (Film): 3450 (s, breit, OH), 2965 s, 2933 s, 2879 s, 1458 m, 1372 (s,$C(CH_3)_2$), 1250 s, 1213 s, 1158 m, 1065 (s, C-O), 972 m, 915 m, 850 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 23.7 (c = 1.5, $CHCl_3$)

12b:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.38 und 1.42 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.20-1.67 (m, 2H, 4-H), 2.75 (s, breit, 1H, OH), 3.46 (mc, 1H, 3-H), 3.88 - 4.11 (m, 3H, 1-H + 2-H).

IR (Film): 3440 (s, breit, OH), 2965 s, 2930 s, 2880 s, 1450 s, 1372 s, 1250 s, 1210 s, 1165 m, 1065 s, 975 s, 910 s, 860 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 13.2 (c = 1.7, $CHCl_3$)

Mosher-Analyse für 11b

Aus 150 mg (0.94 mmol) 11b und 250 mg (0.99 mmol) MTPA-Cl wurden 336 mg (95%) MTPA-Ester 23b als farbloses Öl erhalten. rac-23b wurde durch Ethylmagnesiumbromid-Addition an rac-10, HPLC-Dia=stereomerentrennung und Veresterung von 115 mg (0.71 mmol) rac-23b mit 191 mg (0.76 mmol) 22 erhalten. Ausbeute 244 mg (91%) farb=loses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) von 23b: δ = 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.34 und 1.40 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.70 (mc, 2H, 4-H), 3.56 (s, verbr., 3H, OCH_3), 3.74 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, $J_{1,2}$ = 7 Hz, 1H, 1-H), 3.98 (dd, $J_{1',1}$ = 8 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.20 (mc, 1H, 2-H), 5.16 (mc, 1H, 3-H), 7.42 (mc, 3H) und 7.56 (mc, 2H): Aromaten.

Zusätzliche Signale bei rac-23b: δ = 0.98 (t, J = 7.5 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.34 und 1.39 (je s, $C(CH_3)_2$), 3.76 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, $J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1-H), 4.00 (dd, $J_{1',1}$ = 8 Hz, $J_{1',2}$ = 6.5 Hz, 1'-H), 4.14 (q, $J_{2,1}$ = $J_{2,1'}$ = $J_{2,3}$ = 6.5 Hz, 2-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) von 23b: δ = 8.97 ($CH_2\underline{CH_3}$), 23.64, 25.05 und 26.27 (C-4, $C(\underline{CH_3})_2$), 55.27 (OCH_3), 65.87 (C-1), 75.57 und 77.24 (C-2 und C-3), ca. 85 ppm (q, $J_{C,F}$ ca. 30 Hz, C-2'), 109.45 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 123.35 (q, $J_{C,F}$ = 288 Hz, CF_3), 127.46 (para-C), 128.32 (meta-C), 129.58 (ortho-C), 132.08 (ipso-C), 166.06 (C=O).

Zusätzliche Signale bei rac-23b: δ = 9.05 ($CH_2\underline{CH_3}$), 24.07, 24.89, 65.70 (C-1), 75.45 und 77.14 (C-2 und C-3), 123.18 (q, $J_{C,F}$ = 288 Hz, CF_3), 167.53 (C=O).

13.3 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropylidenheptan-1,2,3-triol (11c und 12c)

13.3.1 Durch Addition von n-Butyltitantriisopropanolat

Chlortitansäuretriisopropylester (18):
18 wurde nach Lit.[112] aus 100.0 ml (336.0 mmol) Orthotitansäureisopropylester (17) und 24.0 ml (336 mmol) Acetylchlorid nach HV-Destillation (10^{-3} Torr und 130-140°C Ölbadtemp.) als gelbliches, äußerst hydrolyseempfindliches Öl gewonnen.
^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (d, J = 6 Hz, 18H, $CH(CH_3)_2$), 4.77 (sept., J = 6 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$).

Zu einer Lösung von 21.7 g (83.5 mmol) 18 in 200 ml Ether wurden bei -40°C 50 ml (ca. 0.95 Moläquiv.) n-Butyllithium (Merck, 15%ige Lösung in Hexan) getropft und nach beendeter Zugabe noch 1 Std. bei -10°C gerührt. Nach Kühlen auf -78°C wurden 7.85 g (60.4 mmol) 10 , gelöst in 50 ml Ether, langsam zugegeben. Der Ansatz kam innerhalb von 12 Std. allmählich auf Raumtemp. Zur Aufarbeitung wurde mit 100 ml 2N Salzsäure hydrolysiert, die organische Phase nach intensivem Schütteln abgetrennt, mit 30 ml 2N Salzsäure, Wasser (50 ml) und ges. Bicarbonatlösung nachgewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Das Rohprodukt enthielt erhebliche Mengen an polymerem 10 (^{1}H-NMR) und wurde durch mehrmalige Destillation (Sdp. 52-55°C bei 10^{-2} Torr) gereinigt. Ausbeute 3.87 g (34%) farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis (11c:12c) betrug 90:10 (lt. ^{1}H-NMR des benzylierten Produktes 24c/25c).

11c/12c-Gemisch:

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.73-1.66 (m, 9H, C_4H_9), 1.33 und 1.38 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.90 (s, breit, 1H, OH), 3.40-4.21 (m, 4-H, übrige H).

Eine Unterscheidung der Diastereomeren war nicht möglich.

IR (Film): 3445 (s, OH), 2982, 2960, 2933 und 2868 (s, C-H-aliph.), 1466 m, 1454 m, 1374 und 1367 (s, Isopropyl), 1249 s, 1211 s, 1157 m, 1063 s, 850 m cm^{-1}.

$C_{10}H_{20}O_3$	Ber.	C 63.80	H 10.71
	Gef.	C 63.85	H 10.65

$[\alpha]_D^{20}$ = 34.4 (c = 2.0, $CHCl_3$)

13.3.2 Durch Addition von n-Butyllithium und n-Butylmagnesium-bromid

5.12 g (39.4 mmol) 10 in 100 ml Ether ergaben nach Zutropfen von 30 ml n-Butyllithium (15%ige Lösung in Hexan) bei -78°C, zweistündigem Rühren bei Raumtemp. und Standardaufarbeitung 6.1 g (83%) 11c/12c im Verhältnis 69:31 (ermittelt durch Benzylierung).

Zutropfen von 8.22 g (63.2 mmol) 10 zu einer gerührten Lösung von 1.5 Moläquiv. n-Butylmagnesiumbromid in Ether bei -78°C und zweistündiges Rühren bei Raumtemp. ergab nach Aufarbeitung und HV-Destillation 10.19 g (85.6%) 11c/12c-Gemisch mit einem Produktverhältnis von 75:25 (benzyliertes Produkt).

13.4 (2R,3S)- und (2R,3S)-1,2-Di-O-isopropylidenpent-4-en-1,2,3-triol (11d und 12d)[20].

Die vorhandene Literaturvorschrift[20] wurde abgewandelt: Zu 650 ml einer 1.2 molaren Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF (780 mmol) tropfte man bei 0°C innerhalb einer Std. 68.1 g (523 mmol) 10, gelöst in 200 ml THF. Nach 16 Std. Rühren bei Raumtemp. wurde mit 0.5 L ges. Ammoniumchloridlö= sung hydrolysiert, 100 ml Ether zugegeben und abgetrennt. Die saure wäßrige Phase extrahierte man mit Ether (dreimal je 150 ml), die vereinigten org. Extrakte mit ges. Bicarbonatlösung (100 ml) und Wasser (150 ml). Trocknen (K_2CO_3) und Entfernen des Solvens i. Vak. ergab ca.76 g gelbes Öl, das (ohne Kolonne) destilliert wurde. Sdp. 92-94 °C bei 18 Torr. Man erhielt 59.02 g (71.3%) farbloses Öl, daneben verblieb im Destillations= kolben eine größere Menge schwarz gefärbten Rückstandes.

Analytische HPLC: Hexan:Ethylacetat = 83:17, Porasil 10µ (3.9x300 mm), 1.5 ml/min., 65 bar, RT(12d) 12.23 min., RT(11d) 12.55 min.; 11d:12d = 60:40 (RI-Detektion). {Lit.[20]: 11d:12d = 60:40 (GC)}.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ=1.39 und 1.45 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.97 (s, breit, 1H, OH), 3.55-4.28 (m mit scharfer Feinstruk= tur, 4H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.23 (d, $J_{5,4}$ = 10 Hz, 1H, cis-5-H), 5.38 (d, $J_{5',4}$ = 16 Hz, 1H, trans-5-H), 5.74-5.94 (m, 1H, 4-H). Die Unterscheidung der Diastereomeren war nicht möglich.

$[\alpha]_D^{20}$ = 7.0 (c = 3.0, $CHCl_3$); {Lit.[20]: $[\alpha]_D^{22}$ = 7.2 (c = 3.2, $CHCl_3$)}

13.5 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropylidenhex-5-en-1,2,3-triol (11e und 12e)

13.5.1 Aus Diallylzink

Eine aus 107.0 g (1.4 mol) frisch destilliertem Allylchlorid und 36.50 g (1.50 mol) Magnesiumspänen in 400 ml abs. THF hergestellte Allylmagnesiumchlorid-Suspension wurde bis zur vollständigen Lösung mit abs. THF auf ca. 1500 ml verdünnt und überschüssiges Magnesium abfiltriert. In die nunmehr 0.77 m Lösung (Titration) trug man bei 0°C unter schnellem Rühren portionsweise insgesamt 81.5 g (598 mmol) wasserfreies Zinkchlorid ein. Nach beendeter Zugabe wurde noch ca. 30 Min. bei 25°C gerührt und durch Hydrolyse einer entnommenen Probe auf Allylmagnesiumchlorid geprüft (Phenolphthalein). Bei -10°C tropfte man zu der hellgrauen Suspension eine Lösung von 83.7 g (643 mmol) 10 in ca. 300 ml THF und rührte anschließend noch 2 Std. bei Raumtemp. DC (Ea/H = 1:2) R_F = 0.20 (10), 0.29 (Produkt). Nach Hydrolyse mit 0.8 L ges. Ammoniumchloridlösung trennte man ab, extrahierte dreimal mit je 300 ml Ethylacetat und neutralisierte die vereinigten organischen Phasen mit ges. Bicarbonatlösung. Trocknen ($MgSO_4$ und K_2CO_3), Verdampfen des Solvens i. Vak. und Kurzwegdestillation (10^{-3} Torr/ 70-80°C Badtemp.) des Rohproduktes lieferte 87.15 g (79.1%) farbloses Öl.

11e/12e-Gemisch: $[\alpha]_D^{20}$ = 15.9 (c = 1.6, $CHCl_3$)

Analytische HPLC: Hexan/Isopropanol = 97:3, Lichrosorb 5µ (4.6x250mm), 1.5 ml/min., 78 bar, RT(12e) 8.77 min., RT(11e)

9.80 min. 11e:12e = 86:14, bei anderen Ansätzen bis zu 90:10 (RI-Detektion).

Durch präparative HPLC-Trennung von 25.4 g 11e/12e wurden 20.70 g 11e und 3.32 g 12e gewonnen.

11e:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 und 1.43 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.13-2.26 (m, 1H, 4-H), 2.28-2.40 (m, 1H, 4'-H), 2.36 (s, breit, 1H, OH), 3.75 (dt, J = 4 Hz und 8 Hz, 1H, 3-H), 3.88-4.07 (m, 3H, 1-H, 1'-H, 2-H), 5.14 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.16 (d, $J_{6',5}$ = 18 Hz, 1H, trans-6-H), 5.77-5.94 (m, 1H, 5-H).

IR (Film): 3480 (s, breit, OH), 3072 (w, C=C), 2985 und 2929 (s, C-H-aliph.), 1640 (m, C=C), 1428 w, 1378 und 1367 (s, $C(CH)_3)_2$), 1248 s, 1214 s, 1158 s, 1063 (s, C-O), 995 m, 914 s, 850 s cm^{-1}.

$C_9H_{16}O_3$ (172.22) Ber. C 62.77 H 9.36
Gef. C 62.90 H 9.08

$[\alpha]_D^{20}$ = 17.0 (c = 3.5, $CHCl_3$)

12e:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 und 1.44 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.25 (t, verbreitert, J = 6.5 Hz, 2H, 4-H), 2.45 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.60 (mc, 1H, 3-H), 3.74 (mc, 1H, 2-H), 3.98-4.08 (m, 2H, 1-H, 1'-H), 5.12 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.13 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.78-5.94 (m, 1H, 5-H).

IR (Film): 3480 s, 3081 w, 2988 s, 2939 m, 2900 s, 1642 m, 1458 w, 1435 w, 1380 und 1370 (s, Dublett), 1255 s, 1213 s, 1159 s, 1066 vs, 1000 m, 916 s, 858 s, 798 w cm^{-1}.

$C_9H_{16}O_3$ (172.22) Ber. C 62.77 H 9.36
Gef. C 62.72 H 9.34

$[\alpha]_D^{20}$ = 12.7 (c = 1.5, $CHCl_3$)

Bei zu hoher thermischer Belastung oder in Gegenwart von Säurespuren bei der Destillation bildeten sich Nebenprodukte, deren Struktur nicht aufgeklärt wurde. Man darf annehmen, daß es sich um die umgelagerten Acetonide handelte (2,3-Acetonid und 1,3-Acetonid). Analytische HPLC eines solchen Produktgemisches: 12e (4.9%), 11e (64.3%), Fremdpeaks bei RT 12.80 min. (15.5%) und 14.50 min. (15.3%, verdoppelt).
Die Nebenprodukte wurden durch präparative HPLC isoliert.

RT 12.80 min.:
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (2 s, genau überlagert, 6H, $C(CH_3)_2$), 2.39 (mc, 2H), 2.72 (s, breit, OH), 3.60 (dd, scharf nach D_2O-Aust., J = 5 Hz und 11 Hz, 1H), 3.78 (mc, scharf n. Aust., 1H) 3.95 (mc, 1H). 5.10 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 17 Hz, 1H).

RT 14.50 min.:
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 und 1.47 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.20-2.46 (m, 2H), 2.54 (s, breit, 1H, OH), 3.63 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.14-4.29 (m mit scharfer Feinstruktur, 2H, 5.09 (d, J = 10 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 17 Hz, 1H), 5.76-5.92 (m, 1H).

Da die ^{1}H-NMR-Spektren von 11e/12e und die der Nebenprodukte sehr ähnlich sind, war nur HPLC für eine sichere Produktanalyse geeignet.

Die Reaktion von 15.3 g (118 mmol) 10 mit Diallylzink in Ether lieferte nach Aufarbeitung und HV-Destillation 16.00 g (79.0%) Alkoholgemisch 11e:12e = 84:16 (^{1}H-NMR von 24e/25e)

13.5.2 Aus Allylmagnesiumbromid[24]

Zweistündige Reaktion von 400 ml 1.05 m Allylmagnesiumbromid-lösung in THF nach Zutropfen von 42.3 g (325 mmol) 10 bei -78°C lieferte nach Aufarbeitung und Destillation 44.38 g (79.3%) Produkt. Diastereomerenverhältnis 11e:12e = 60:40. (benzyliertes Produkt).
Die analoge Reaktion in Ether ergab dasselbe Produktverhältnis.

13.5.3 Aus Allylmagnesiumchlorid unter Zusatz von Zinkbromid

Zu 5.4 g (41 mmol) 10 in 50 ml THF gab man unter Rühren bei -10°C 9.35 g (41.5 mmol) wasserfreies Zinkbromid (Merck z. S.) und tropfte anschließend 60 ml 1.05 m Allylmagnesiumchlorid-lösung in THF zu. Standardaufarbeitung 2 Std. und HV-Destil-lation ergab 5.12 g (71.6%) 11e/12e im Verhältnis 75:25 (HPLC).

13.5.4 Aus Allyltitantriisopropanolat

Zu 18.10 g 18 (Herstellung s. 13.3.1) in 100 ml THF wurden bei -60°C 190 ml (68 mmol) einer 0.36 molaren Lösung von Allylmagnesiumchlorid in THF getropft und bei -10°C noch 2

Std. gerührt. Zu der dunkelvioletten Mischung wurden langsam bei -100°C 6.47 g (49.7 mmol) destilliertes 10, gelöst in 100 ml THF gegeben. Nach 2 Std. wurde das Kühlbad entfernt und noch 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach saurer Aufarbeitung (s. 13.3.1) und Destillation erhielt man 6.16 g (71.9%) 11e/12e im Verhältnis 71:29 (^{1}H-NMR des benzylierten Produktes).

13.5.5 Aus $CrCl_3$, $LiAlH_4$ und Allylbromid

Nach Lit.[29] wurden 17.0 g (107 mmol) wasserfreies $CrCl_3$ in 150 ml THF suspendiert, bei Raumtemp. portionsweise 2.00 g (53.3 mmol) $LiAlH_4$ zugegeben und anschließend noch 2 Std. gerührt. Zu der dunkelbraunen Mischung gab man auf einmal 5.40 g (41.5 mmol) destilliertes 10 und 4.76 ml (54.8 mmol) Allylbromid, gelöst in 100 ml THF. Nach zweistündiger Reaktion bei 23°C wurde der violette Kolbeninhalt mit 50 ml Wasser hydrolysiert, mit Ether (dreimal je 50 ml) extrahiert, mit Wasser bis zur Farblosigkeit gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Nach Destillation verblieben 3.98 g (55.7%) farbloses Öl; nach Benzylierung wurde im 60 MHz-^{1}H-NMR ein 11e/12e-Verhältnis von 70:30 festgestellt.

13.5.6 Mosher-Analyse für 11e

MTPA-Ester von 11e (23e):
Aus 130 mg (0.75 mmol) 11e und 210 mg (0.83 mmol) 22 erhielt man nach Aufarbeitung 282 mg (96.8%) 32d als farbloses Öl.
rac-23e: Nach 13.5.2 wurde aus rac-10 ein 11e/12e-Gemisch

hergestellt, HPLC-getrennt und 120 mg (0.70 mmol) rac-11e mit 185 mg (0.73 mmol) 22 zur Reaktion gebracht. Ausbeute 264 mg (97.1%) rac-23e als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) von 23e: δ = 1.34 und 1.40 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.44 (mc, 2H, 4-H), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1H, 1-H), 4.00 (dd, $J_{1',1}$ = 8Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.21 (q, $J_{2,1} = J_{2,1'} = J_{2,3}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.04 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, 6'-H), 5.26 (mc, 1H, 3-H), 5.58-5.74 (m, 1H, 5-H), 7.38 (mc, 3H) und 7.56 (mc, 2H): Aromaten.

Zusätzliche Signale bei rac-23e: δ = 1.32 und 1.36 (je s, $C(C\underline{H}_3)_2$), 3.68 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1-H), 3.88 (dd, $J_{1',1}$ =8 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1'-H), 4.14 (q, $J_{2,1} = J_{2,1'} = J_{2,3}$ = 6 Hz, 2-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.10 und 26.31 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 35.19 (C-4), 55.35 (OCH_3), 65.74 (C-1), 75.29 und 75.48 (C-2 und C-3), 87.20 (q, $J_{C,F}$ ca. 30 Hz, C-2'), 109.56 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 118.86, 123.31 (q, $J_{C,F}$ = 289 Hz, CF_3), 127.56, 128.35, 129.64, 131.98, 132.07, 165.96 (C=O).

Zusätzlich bei rac-23e: δ = 35.44 (C-4), 65.37 (C-1), 75.44 (C-2 oder C-3), 132.20.

23e:

IR (Film): 3084 w, 2999 s, 2960 m, 2900 w, 2860 w, 1754 (s, C=O), 1649 w, 1458 m, 1387 und 1378 (m), 1255 (ss, breit), 1174 ss, 1128 s, 1083 s, 1068 s, 1021 s, 999 s, 925 m,

852 m, 769 w, 723 m, 701 m cm^{-1}.

$C_{19}H_{23}F_3O_5$ (388.38) Ber. C 58.76 H 5.97
Gef. C 58.79 H 5.95

13.6 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropyliden-3-phenylpropan-1,2,3-triol (11f und 12f)

13.6.1. Aus Phenyltitantriisopropanolat[22,23]

Zu 23.95 g (91.8 mmol) 18 (s. 13.3.1) in 100 ml THF wurden bei -10°C langsam 141 ml einer 0.65 molaren Lösung von Phenyllithium in THF zugetropft und 2 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Bei -78°C tropfte man 8.58 g (66.0 mmol) destilliertes 10, gelöst in 150 ml THF zu und ließ allmählich auf Raumtemp. kommen. Nach 2 Std. wurde wie bei 13.3.1 aufgearbeitet. Man erhielt nach Einrotieren 10.81 g (79%) farbloses Öl, aus dessen ^{1}H-NMR-Spektrum ein 11f/12f-Verhältnis von 9:91 entnommen wurde. Durch Kristallisation aus $CHCl_3$/Pentan wurde 12f in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 74-75°C gewonnen, in der Mutterlauge verblieb ein 1:1-Gemisch der beiden Diastereomeren.

Analoge Durchführung der Reaktion in Ether ergab in 82%iger Ausbeute ein 11f/12f-Verhältnis von 76:24.

12f:
^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 und 1.46 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.04 (s, breit, 1H, OH), 3.50-4.42 (m, 3H, 1-H, 2-H),

4.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.35 (s, 5H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3452 (s, br., OH), 3085 w, 3068 w, 3040 w, 2995 w, 2938 w, 2913 m, 1452 m, 1378 s, 1372 s, 1248 m, 1220 s, 1157 m, 1081 s, 1064 s, 1051 s, 1023 s, 910 m, 862 m, 772 s, 706 s cm^{-1}.

$C_{12}H_{16}O_3$ (208.25) Ber. C 69.21 H 7.74
Gef. C 68.80 H 7.89

$[\alpha]_D^{20}$ = -40.49 (c = 1.5, $CHCl_3$)

Aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum des Diastereomerengemisches wurden für 11f folgende Signale entnommen: δ = 1.33 und 1.37 (je s, je 3H), 2.72 (s, OH), 4.78 (d, J = 4.5 Hz, 3-H).

13.6.2 Aus Phenylmagnesiumbromid und Phenyllithium

Bei -78°C wurden 8.43 g destilliertes 10, gelöst in 50 ml Ether zu 150 ml einer 0.6 molaren Lösung von Phenylmagnesium=bromid in Ether (ca. 90 mmol) getropft. Nach 2 Std. Rühren bei Raumtemp. und Standardaufarbeitung wurden 11.44 g (85%) farb=loses Öl erhalten, das 11f:12f-Verhältnis betrug 48:52.

Analoge Reaktion von Phenyllithium in Ether (100 ml, 0.8 molar) mit 6.83 g (52.7 mmol) 10 ergab 10.93 g (88%) Alkoholgemisch mit identischer Zusammensetzung.

13.6.3 Aus Diphenylzink

Zu einer 66 ml einer etherischen Phenyllithium-Lösung (0.75 molar, 0.9 Moläquiv.) wurden bei 0°C 3.82 g (28 mmol) wasser=

freies Zinkchlorid gegeben und 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Zutropfen von 4.55 g (35.0 mmol) destilliertem 10, zweistündiges Rühren bei Raumtemp. und Standardaufarbeitung ergab 3.35 g (46%) Rohprodukt mit einem 11f/12f-Verhältnis von 79:21.

13.7 (2R,3S)- und (2R,3R)-1,2-Di-O-isopropylidenhexan-1,2,3-triol (11g/12g) aus 11e/12e

26.00 g (151.0 mmol) 11e/12e-Gemisch (86:14) in 200 ml Methanol wurden mit 100 mg Katalysator (10% Pd/C, Aldrich) versetzt und bei 2 bis 3 bar hydriert. Als nach 45 Min. keine Wasserstoffaufnahme mehr erfolgte, filtrierte man ab und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (150 ml) aufgenommen, getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Nach Kurzwegdestillation bei 10^{-3} Torr/100°C Badtemp. erhielt man 24.31 g (92.4%) farbloses Öl.

Analytische HPLC: Hexan:Isopropanol = 98:2, Porasil 10µ (3.9x 300 mm), 1.5 ml/min., 55 bar, RT(12g) 3.93 min., RT(11g) 4.74 min. 11g:12g = 86:14 (RI-Detektion).

11g/12g-Gemisch:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.37 und 1.44 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.26-1.62 (m, 4H, 4-H, 5-H), 2.59 (d, J = 3.5 Hz, 0.86H, OH v. 11g), 2.65 (d, J = 5 Hz, OH v. 12g), 3.52 (mc, 0.14H, 3-H v. 12g), 3.76 (mc, 0.86H, 3-H v. 11g), 3.88 - 4.06 (m, 3H, 1-H, 2-H).

IR (Film): 3445 (s, breit, OH), 2980 s, 2959 s, 2938 s, 2878 s (CH), 1457 m, 1380 und 1372 (s, $C(CH_3)_2$), 1251 s,

1215 s, 1158 s, 1062 (s, C-O), 966 m, 954 m, 852 s cm^{-1}.

$C_9H_{18}O_3$ (174.24) Ber. C 62.04 H 10.41

Gef. C 61.80 H 10.71

$[\alpha]_D^{20}$ = 17.4 (c = 4.2, $CHCl_3$)

14. Umwandlung und Abbau von 11 und 12

14.1 Herstellung der Benzylether 24/25 und der Diole 26/27

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-di-O-isopropylidenbutan-1,2-Diol (24a und 25a)

Aus 7.57 g (51.8 mmol) Alkoholgemisch 11a/12a, 1.30 g (54 mmol) Natriumhydrid und 8.86 g (51.8 mmol) Benzylbromid wurden nach 12.5 (Destillation bei 10^{-3} Torr/110°C Badtemp.) 11.26 g (92.0%) 24a/25a-Gemisch als farbloses Öl erhalten. Durch wiederholte Säulenchromatographie (Ether/Petrolether = 1:5) wurden 3.31 g 24a (95% de lt. ^{1}H-NMR) gewonnen.

24a:

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.23 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.35 und 1.40 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.30-3.72 (m, 1H, 3-H), 3.72-4.25 (m, 3H, 1-H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.42, δ_B = 4.65, J = 12 Hz, Benzyl-CH_2), 7.28 (s, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3087 w, 3064 w, 3031 w, 2985 s, 2938 m, 2878 m, 1494 w, 1452 m, 1376 und 1368 s, 1250 s, 1209 s, 1154 s, 1081 s, 856 s, 734 s, 696 s cm^{-1}.

$C_{14}H_{20}O_3$ (226.30) Ber. C 71.16 H 8.53
Gef. C 71.30 H 8.33

$[\alpha]_D^{20}$ = 40.5 (c = 3.5, $CHCl_3$)

(2R,3S)-3-Benzyloxybutan-1,2-diol (26a)

Nach 12.6 wurden aus 3.12 g (13.2 mmol) 24a (95%de) 2.04 g (79%) 26a als farbloses, viskoses Öl gewonnen.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.15 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 3.43-3.82 (m, 4H, 1-H, 2-H, 3-H), 3.48 (s, 2H, OH), AB-System: δ_A = 4.39, δ_B = 4.52, J = 11.5 Hz, Benzyl-CH_2), 7.25 (s, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3394 (s, br., OH), 3088 w, 3061 w, 3033 w, 2972 s, 2933 s, 2875 s, 1494 w, 1452 s, 1373 m, 1207 w, 1146 w, 1073 s, 1028 m, 1000 m, 737 s, 695 s cm^{-1}.

$C_{11}H_{16}O_3$ (196.24) Ber. C 67.32 H 8.22
Gef. C 67.04 H 8.13

$[\alpha]_D^{20}$ = 38.3 (c = 2.3, $CHCl_3$)

(1R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-di-O-isopropyliden-pentan-1,2-diol (24b und 25b)

37.20 g (232.2 mmol) 11b/12b-Gemisch wurden nach Vorschrift 12.5 mit 13.0 g (369 mmol) Natriumhydrid (50%ige Suspension)

und 34.2 g (270 mmol) Benzylchlorid umgesetzt. Nach 18 Std. Rühren bei Raumtemp. war kein Edukt mehr im DC nachweisbar [Ea/H = 1:5, R_F = 0.15 (11b/12b); 0.48 (Produkt)]. Aufarbeitung ergab nach Entfernen des Solvens i. Vak. ein braunes Rohprodukt, das im HV (10^{-3} Torr/115-130°C Ölbadtemp.) destilliert wurde. Ausbeute 51.10 g (87.9%) farbloses Öl.

Analytische HPLC: Ethylacetat:Hexan = 5:95, Nucleosil 5µ (4x 250 mm), 1.5 ml/min., 90 bar, RT(24b) 5.57 min., RT(25b) 6.90 min., UV-Detektion.

4.00 g Substanz wurden durch präparative HPLC getrennt.

Man erhielt nach Destillation 2.70 g 24b und 0.67 g 25b.

24b/25b-Gemisch:

$[\alpha]_D^{20}$ = 27.2 (c = 2.0, $CHCl_3$)

$C_{15}H_{22}O_3$ (250.34) Ber. C 71.97 H 8.86

Gef. C 71.96 H 8.82

24b:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.37 und 1.43 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.49 (m, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$), 3.50 (q, $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 6 Hz, 1H, 3-H), 3.92 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1H, 1-H), 4.06 (dd, $J_{1',1}$ = 8 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.14 (q, $J_{2,1} = J_{2,3}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 4.64 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 7.37 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3060 w und 3022 w (CH-arom.), 2961 s, 2928 s, 2872 s, (CH-aliph.), 1451 m, 1370 s, 1248 s, 1210 s, 1062 (vs, C-O), 850 s, 735 s, 696 m cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 25.3 (c = 2.6, $CHCl_3$)

25b:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.37 und 1.43 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.43-1.57 (m, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 3.36 (m, 1H, 3-H), 3.68 (t, $J_{1,1'} = J_{1,2}$ = 8 Hz, 1H, 1-H), 3.99 (dd, $J_{1',1}$ = 8 Hz, $J_{1',2}$ = 7.5 Hz, 1H, 1'-H), 4.22 (q, $J_{1,2} = J_{1',2} = J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.65, δ_B = 4.78, J = 12 Hz, Benzyl-CH_2), 2.25-7.45 (m, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): deckungsgleich mit dem von 24b

$[\alpha]_D^{20}$ = 40.7 (c = 3.2, $CHCl_3$)

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxypentan-1,2-diol (26b und 27b)

45.00 g (179.8 mmol) 24b/25b-Gemisch wurden nach 12.6 hydroly= siert. Nach Aufarbeitung und Trocknen im HV wurden 35.9 g (95%) farbloses, viskoses Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

$[\alpha]_D^{20}$ = 11.5 (c = 1.5, $CHCl_3$)

Nach dem gleichen Verfahren wurden aus 2.30 g (9.2 mmol) dia= stereomerenreinem 24b 1.83 g (95%) 26b als farbloses Öl ge= wonnen.

26b:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.63 (mc, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.97 und 3.15 (je s, br., je 1H, OH), 3.46 (mc, 1H), 3.73 (mc, 3H), AB-System: δ_A = 4.56, δ_B = 4.62,

J = 11 Hz, Benzyl-CH_2), 7.37 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3390 (vs, OH), 3095 , 3070 und 3038 (alle w, C-H-arom.), 2967, 2939 und 2880 (alle s, C-H-aliph.), 1498 w, 1455 m, 1210 m, 1075 (vs, C-O), 1030 s, 740 s, 700 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 17.9 (c = 3.2, $CHCl_3$)

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-di-O-isopropyliden-1,2-diol (24c und 25c)

3.57 g (18.9 mmol) 11c/12c (90:10) wurden nach 12.5 mit 0.48 g (20 mmol) Natriumhydrid und 3.23 g (18.9 mmol) Benzylbromid umgesetzt. Nach Destillation des Rohprodukts (10^{-3} Torr/130°C Ölbadtemp.) wurden 4.90 g (93.1%) farbloses Öl erhalten. Durch Säulenchromatographie (Ether/Petrolether = 1:5) konnten 3.88g 24c (95%de) gewonnen werden.

24c:

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.66-1.77 (m, 9H, C_4H_9), 1.34 und 1.41 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.13-4.38 (m, 4H, 1-H, 2-H, 3-H), 4.60 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 7.30 (s, 5H, Aromaten-H).

^{1}H-NMR (60 MHz, C_6H_6): δ = 0.61-1.73 (m, 9H), 1.32 und 1.43 (je s, je 3H), 3.13-4.38 (m, 4H), 4.49 (s, 2H).

IR (Film): 3085 w, 3060 w, 3028 w, 2985 s, 2965 s, 2930 s, 2868 s, 1493 w, 1451 m, 1378 und 1368 s, 1249s, 1210 s, 1161 m, 1073 s, 1028 m, 857 s, 733 s, 694 s cm^{-1}.

$C_{17}H_{26}O_3$ (278.39) Ber. C 73.34 H 9.41

Gef. C 72.82 H 9.37

$[\alpha]_D^{20}$ = 14.4 (c = 3.4, $CHCl_3$)

25c kann im 60 MHz-^{1}H-NMR ($CDCl_3$) anhand der Benzyl-CH_2-Signale von 24c unterschieden werden: AB-System: δ_A = 4.61, δ_B = 4.76, J = 12 Hz; im C_6H_6-Spektrum ist die Basislinien-Trennung jedoch deutlicher: δ_A = 4.49, δ_B = 4.74, J = 12 Hz.

(2R,3S)-3-Benzyloxyheptan-1,2-diol (26c)

3.16 g (11.4 mmol) 24c wurden nach 12.6 hydrolysiert. Ausbeute 2.60 g (96%) farbloses, sehr viskoses Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.65-1.83 (m, 9H, C_4H_9), 2.94 (s, breit, 2H, OH), 3.28-3.87 (m, 4H, 1-H, 2-H, 3-H), 4.55 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 7.27 (s, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3390 (s, OH), 3085 w, 3060 w, 3028 w, 2955 s, 2925 s, 2870 s, 1491 w, 1463 m, 1450 m, 1205 w, 1090 (s, C-O), 1028 m, 733 s, 697 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 10.7 (c = 2.4, $CHCl_3$)

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-di-O-isopropylidenhex-5-en-1,2-diol (24e und 25e)

27.50 g (159.7 mmol) Alkoholgemisch 11e/12e (86:14) wurden mit 7.80 g (162.5 mmol) Natriumhydrid (50%) und 22.0 g (173

mmol) Benzylchlorid umgesetzt wie in 12.5 beschrieben. Man erhielt nach Destillation (10^{-3}Torr/120-130°C Ölbadtemp.) 37.27 g (89.0%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$ = 32.4 (c = 3.7, $CHCl_3$)

Analytische HPLC: Isopropanol/Hexan = 3.5:96.5, Lichrosorb 7µ (16x250 mm), 12.5 ml/min., 22 bar, RT(24e) 5.95 min., RT(25e) 6.74 min., 24e:25e = 87:13 (UV-Detektion).

Aus 23.34 g (135.5 mmol) diastereomerenreinem 11e, 7.00 g (145.8 mmol) Natriumhydrid (50%) und 18.92 g (149.5 mmol) Benzylchlorid wurden nach Destillation 32.40 g (91.1%) 24e als farbloses Öl gewonnen.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 und 1.40 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.28 - 2.50 (m, 2H, 4-H), 3.56 (q, J = 5 Hz, 1H, 3-H), 3.86 (dd, J = 6 Hz und 8 Hz, 1H, 1-H), 4.00-4.14 (m mit scharfer Feinstruktur, 2H, 1'-H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.57, δ_B = 4.64, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.08 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.14 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.80-5.96 (m, 1H, 5-H), 7.32 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3060 w, 3029 w, 2980 s, 2932 s, 2872 s (CH-aliph.), 1640 (m, C=C), 1493 m, 1450 m, 1430 w, 1377 und 1367 (s, $C(CH_3)_2$), 1250 s, 1209 s, 1154 s, 1064 s, 1024 m, 994 m, 911 s, 851 s, 732 s, 693 s cm^{-1}.

$C_{16}H_{22}O_3$ (262.35) Ber. C 73.25 H 8.45
Gef. C 73.38 H 8.51

$[\alpha]_D^{20}$ = 33.8 (c = 1.7, $CHCl_3$)

Aus 7.50 g (43.5 mmol) 12e, 2.50 g (52.1 mmol) Natriumhydrid (50%ig) und 6.10 g (48.0 mmol) Benzylchlorid wurden nach Destil= lation 10.32 g (90.3%) 25e erhalten.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 und 1.44 (je s, je 3H, $C(CH_3)_3$), 2.17-2.42 (m, 2H, 4-H), 3.54 (dt, J = 5 Hz und 7 Hz, 1H, 3-H), 3.74 (t, $J_{1,1'} = J_{1,2}$ = 8 Hz, 1H, 1-H), 4.02 (dd, $J_{1',1}$ = 8Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.26 (mc, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.72, δ_B = 4.77, J = 11 Hz, (Benzyl-CH_2), 5.14 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.18 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.88-6.06 (m, 1H, 5-H), 7.46 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): deckungsgleich mit dem von 24e

$C_{16}H_{22}O_3$ (262.35) Ber. C 73.25 H 8.45
Gef. C 73.18 H 8.43

$[\alpha]_D^{20}$ = 13.3 (c = 1.5, $CHCl_3$)

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-hex-5-en-1,2-diol (26e und 27e)

Aus 36.30 g (138.4 mmol) 24e/25e wurden durch Hydrolyse mit Schwefelsäure in Methanol (s. 12.6) 29.20 g (95.0%) farbloses, viskoses Öl gewonnen, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Diastereomerenreines 27e wurde aus 9.87 g (37.6 mmol) 25c erhalten. Ausbeute nach Trocknung an der Ölpumpe: 7.60 g (90.9%) farbloses, viskoses Öl.

26e/27e-Gemisch:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$), Daten für 26e: δ = 2.40 (mc, 2H,

4-H), 3.25 und 3.44 (je s, breit, je 1H, OH), 3.52 (mc, 1H, 3-H), 3.68 (mc, 3H, 1-H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.50, δ_B = 4.60, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.08 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.14 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.76-5.96 (m, 1H, 5-H), 7.32 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3415 (s, breit, OH), 3072 m, 3038 m, 3012 m, 2980 s, 2928 s, 2880 s, 1497 m, 1453 m, 1070 (s, C-O), 916 s, 740 s, 700 s cm^{-1}.

27e:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.40 (mc, 1H, 4-H), 2.48 (mc, 1H, 4'-H), 3.26 und 3.36 (je s, breit, je 1H, OH, 3.54 (q, J = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 3.66 (mc, 2H, 1-H), 3.72 (mc, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.53, δ_B = 4.71, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.15 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, 6-H), 5.21 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.84-6.02 (m, 1H, 5-H), 7.40 (mc, 5H, Aromaten-H).

(3S,4R)-3-Benzyloxy-4,5-dihydroxy-1,2-di-O-isopropylidenpentanal (137)

6.50 g (24.8 mmol) 24e, gelöst in 100 ml abs. Dichlormethan, wurden bei -78°C ozonisiert (2.5 g O_3/h), bis die Lösung leicht blau gefärbt war. Nach Vertreiben des überschüssigen Ozons mit Sauerstoff wurden 7.00 g (26.7 mmol) Triphenylphosphan zugegeben und die Mischung über Nacht langsam auf Raumtemp. gebracht. Nach Entfernen des Solvens i. Vak. wurde durch Flashchromatographie (Ea/H = 1:4) gereinigt und das eluierte Produkt bei 10^{-3} Torr/140°C Badtemp. destilliert. Ausbeute 5.95 g (90.9%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 und 1.40 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.72 (dd, J = 1.5 und 5.5 Hz, 2H, 2-H), 3.83 (dd, J = 5.5 Hz und 8 Hz, 1H), 3.96 (mc, 1H), 4.00-4.18 (m, 2H), AB-System: δ_A = 4.58, δ_B = 4.62, J = 11 Hz, Benzyl-CH_2), 7.30 (mc, 5H, Aromaten-H), 9.79 (t, J = 1.5 Hz, 1H, C<u>H</u>O).

IR (Film): 3100 w, 3075 w, 3040 w, 2995 s, 2945 m, 2295 s, 2742 (w, Aldehyd-C-H), 1728 (vs, C=O), 1500 w, 1460 m, 1375 und 1387 (s, $C(CH_3)_2$), 1263 s, 1215 s, 1075 vs, 855 s, 742 s, 701 s cm^{-1}.

$C_{15}H_{20}O_4$ (264.32) Ber. C 68.16 H 7.63
Gef. C 68.09 H 7.70

<u>(2R,3S)-3-Benzyloxy-1,2-di-O-isopropylidenpentan-1,2,5-triol (138) aus 137</u>

2.00 g (7.5 mmol) <u>137</u> wurden in 30 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 0.20 g (5.3 mmol) Natriumborhydrid 12 Std. bei Raumtemp. gerührt. Einrotieren, Aufnehmen des Rückstandes in Ether, extrahieren mit Wasser, 2N Schwefelsäure und ges. Bicarbonatlösung, Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Solvens i. Vak. ergab nach Destillation (10^{-3} Torr/130°C Badtemp.) 1.69 g (84.6%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.36 und 1.43 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.70-1.93 (m, 2H, 4-H), 2.48 (s, 1H, OH), 3.72 (mc, 3H), 3.88 (dd, J = 6 Hz und 8 Hz, 1H, 1-H), 4.07 (dd, J = 6 Hz und 8 Hz, 1H, 1'-H), 4.14 (mc, 1H), AB-System: δ_A = 4.63, δ_B = 4.67, J = 11 Hz, Benzyl-CH_2), 7.34 (mc, 5H, Aromaten-H).

(2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-isopropyliden-3-phenylpropan-1,2-diol (25f)

Aus 6.24 g (30.0 mmol) 12f, 0.76 g (31.7 mmol) Natriumhydrid und 5.15 g (30.1 mmol) Benzylbromid (Vorschrift 12.5) wurden nach Destillation (10^{-3} Torr/140-150°C Badtemp.) 7.95 g (88.8%) farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.34 (zwei genau überl. s, 6H, $C(CH_3)_2$), 3.33-3.75 (m, 2H) und 4.20-4.53 (m, 2H), AB-System: δ_A = 4.22, δ_B = 4.61, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 7.22 und 7.33 (2s, 10H, Aromaten-H).

IR (Film): 3081 w, 3059 w, 3025 w, 2981 m, 2928 m, 2780 m, 1490 m, 1450 m, 1377 s, 1365 s, 1247 s, 1209 s, 1154 m, 1065 s, 1026 m, 848 s, 722 s, 679 s cm^{-1}.

$C_{19}H_{22}O_3$ (298.37) Ber. C 76.48 H 7.43
Gef. C 76.72 H 7.62

$[\alpha]_D^{20}$ = -83.4 (c = 2.0, $CHCl_3$)

(2R,3R)-3-Benzyloxy-3-phenylpropan-1,2-diol (27f)

Nach 12.6 wurden aus 6.51 g (21.8 mmol) 25f 5.18 g (91.9%) Glykol 27f als farbloses, viskoses Öl gewonnen, das nicht weiter gereinigt wurde.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.00-3.93 (m, 3H, 1-H, 2-H), 3.43 (s, 2H, OH), AB-System: δ_A = 4.20, δ_B = 4.39, J = 11.5 Hz, (Benzyl-CH_2), 4.35 (d, $J_{3,2}$ = 8 Hz, 1H, 3-H), 7.22 und 7.32 (je s, insges. 10H, Aromaten-H).

14.2 Herstellung von chiralen α-Benzyloxyaldehyden; Konfigurationszuordnung durch Umwandlung in literaturbekannte Verbindungen.

(S)-2-Benzyloxypropanal (28a)

2.75 g (14.0 mmol) 26a (95% de) wurden mit 6.21 g (14.0 mmol) Bleitetraacetat umgesetzt (siehe 12.7). Nach Destillation (10^{-3} Torr/60°C Badtemp.) verblieben 1.97 g (85.7%) farbloses Öl mit charakteristischem Geruch. n_D^{25} 1.5385

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (d, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 3.86 (dq, J = 2 Hz und 7 Hz, 1H, 2-H), 4.60 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 7.32 (s, 5H, Aromaten-H), 9.63 (d, J = 2 Hz, 1H, CHO).

IR (Film): 3060 w, 3028 w, 2977 m, 2928 m, 2860 m, 2705 (w, Aldehyd-C-H), 1730 (s, C=O), 1490 w, 1450 m, 1378 m, 1302 w, 1200 w, 1125 s, 1088 s, 1045 m, 1036 m, 735 s, 693 s cm^{-1}.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164.20) Ber. C 73.14 H 7.37
Gef. C 73.22 H 7.40

$[\alpha]_D^{20}$ = -52.2 (c = 2.5, $CHCl_3$) für 95% ee

(S)-2-Benzyloxypropanol (31a)

0.70 g (4.3 mmol) 28a in 20 ml THF wurden bei 0°C mit 3 ml einer 0.28 molaren Lösung von $LiAlH_4$ in THF versetzt und 2 Std. bei Raumtemp. gerührt. Vorsichtige Hydrolyse mit Wasser, schütteln mit 2N Schwefelsäure und ges. Bicarbonatlösung lie-

ferte nach Trocknen ($MgSO_4$), Einrotieren und Destillation des Rohprodukts (10^{-3} Torr/60°C Ölbadtemp.) 0.54 g (75.6%) farb= loses Öl mit n_D^{25} 1.5088.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.11 (d, J = 5.5 Hz, 3H, CH_3), 2.79 (s, 1H, OH), 3.36-3.78 (m, 1-H, 2-H), AB-System, δ_A = 4.44, δ_B = 4.54, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 7.26 (s, 5H, Arom.).

IR (Film): 3410 (s, br., OH), 3085 w, 3060 w, 3030 w, 2968 s, 2929 s, 2868 s, 1491 w, 1450 s, 1370 m, 1340 m, 1202 w, 1140 s, 1058 s, 982 m, 900 w, 852 w, 795 w, 733 s, 692 s cm^{-1}.

$C_{10}H_{14}O_2$	Ber.	C 72.26	H 8.49
	Gef.	C 72.41	H 8.31

$[\alpha]_D^{20}$ = 41.1 (c = 3.2, $CHCl_3$)

Literaturanaloge[44] Darstellung von authentischem 31a:
2.54 g (21.5 mmol) (S)-Milchsäureethylester und 5.52 g (32.3 mmol) Benzylbromid in 70 ml abs. Ether wurden innerhalb einer Std. portionsweise mit 5.00 g (21.5 mmol) Silber(I)-oxid (Fluka) versetzt. Die Suspension wurde 16 Std. am Rückfluß erhitzt, ab= filtriert und einrotiert. Der Rückstand wurde über eine 10-cm-Kolonne destilliert. Die Fraktion mit Sdp. 90-95°C (1 Torr) enthielt 3.77 g (84%) reinen (S)-O-Benzylmilchsäureethylester als farbloses Öl mit $[\alpha]_D^{20}$ = -71.2 (c = 4.1, $CHCl_3$). 2.85 g (13.7 mmol) dieser Verbindung wurden mit $LiAlH_4$ in THF (38 ml 0.275 molare Lösung) 12 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach saurer Aufarbeitung und Destillation wurden 1.45 g (63.7%) authenti=

scher Alkohol 31a mit n_D^{25} 1.5029 gewonnen.

$[\alpha]_D^{20}$ = 40.0 (c = 3.2, $CHCl_3$)

(S)-2-Benzyloxypropionsäure (33)

1.05 g (6.4 mmol) 28a wurden nach Vorschrift 12.11 oxidiert. Nach Destillation des Rohproduktes (10^{-3} Torr/130°C Ölbad=temp.) wurden 0.88 g (76%) farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 4.07 (q, J = 6.5 Hz, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.45, δ_B = 4.68, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 7.32 (s, 5H, Aromaten-H), 8.20 (s, breit, Säure-H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -67.4 (c = 9.5, Benzol); {Lit.[48]: $[\alpha]_D^{20}$ = -62.5 (c = 10.0, Benzol)}.

(S)-2-Benzyloxybutanal (28b)

1.67 g (9.2 mmol) 26b wurden nach Vorschrift 12.7 mit 3.80 g (8.6 mmol) Bleitetraacetat gespalten. Destillation des Rohpro=duktes (10^{-3} Torr/70°C Badtemp.) lieferte 1.11 g (78.4%) farbloses Öl, das sofort weiter umgesetzt wurde. Die Verbindung spaltete in Chloroform langsam Benzaldehyd ab (Geruch).

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.74 (mc, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$), 3.72 (dt, $J_{2,3}$ = 6.5 Hz, $J_{2,1}$ = 2 Hz, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.56, δ_B = 4.70, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2),

7.40 (mc, 5H, Aromaten-H), 9.64 (d, $J_{1,2}$ = 2 Hz, 1H, CHO).

IR (Film): 3100, 3074 und 3040 (alle w, CH-arom.), 2976, 2941 und 2881 (alle m, CH-aliph.), 2727 (w, Aldehyd-CH), 1730 (vs, C=O), 1497 w, 1455 m, 1380 m, 1089 (s, C-O), 1030 w, 741 s, 700 s cm^{-1}.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178.23) Ber. C 74.13 H 7.92

Gef. C 73.57 H 7.74

$[\alpha]_D^{20}$ = -91.2 (c = 2.4, $CHCl_3$); {Lit.[60]: $[\alpha]_D^{20}$ = -95 (c = 1, $CHCl_3$)}

$[\alpha]_D^{20}$ nach 212 Std. in $CHCl_3$ (25°C): -49.9

(S)-2-Benzyloxybutanol (31b)

Zu 0.92 g (5.2 mmol) 28b, gelöst in 20 ml abs. Ether, wurden bei 0°C 0.10 g (2.6 mmol) festes Lithiumaluminiumhydrid gegeben und 2 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Aufarbeitung mit verd. Schwefelsäure ergab nach Destillation (10^{-3} Torr/90°C Badtemp.) 0.80 g (86.0%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$ = 19.6 (c = 5.0, Benzol); {Lit.[43]: $[\alpha]_D^{20}$ = -16.55 (c = 5.07, Benzol) für (R)-2-Benzyloxybutanol mit 96% ee}.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.47-1.43 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.48 (s, 1H, OH), 3.54 (mc, 1H, 2-H), 3.54 (dd, $J_{1,1'}$ = 11 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1H, 1-H), 3.67 (dd, $J_{1',1}$ = 11 Hz, $J_{1',2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1'-H), AB-System: δ_A = 4.55, δ_B = 4.62, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 7.38 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3440 (s, breit, OH), 3072 w, 3040 w, 2972 s, 2938 s, 2880 s, 1497 w, 1457 m, 1068 (s, C-O), 793 s, 700 s cm^{-1}.

$C_{11}H_{16}O_2$ (180.25) Ber. C 73.30 H 8.95
Gef. C 72.79 H 8.97

Aus 95 mg (0.53 mmol) 31b wurde mit 140 mg (0.55 mmol) 22 nach Vorschrift 12.10 der entsprechende MTPA-Ester hergestellt. Ausbeute 200 mg (96.4%) farbloses Öl. Die angefertigten NMR-Spektren zeigten keine Verdoppelung der Signalsätze.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.59 (quint., J = 7 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 3.49-3.66 (m, verdeckt, 1H, 2-H), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 4.34 (dd, $J_{1,1'}$ = 11.5 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1H, 1-H), 4.47 (dd, $J_{1',1}$ = 11.5 Hz, $J_{1',2}$ = 2 Hz, 1H, 1'-H), AB-System: δ_A = 4.49, δ_B = 4.53, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 7.30-7.66 (m, 10H, Aromaten-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 9.38 (C-4), 24.28 (C-3), 55.33 (OCH_3), 67.53 ($O\underline{CH_2}Ar$), 71.76 (C-2), 77.67 (C-1), 123.32 (q, J = 290 Hz, CF_3), 127.36, 127.50, 127.57, 128.23, 128.32, 129.51, 132.18, 138.24, 166.49 (C=O).

(S)-2-Benzyloxyhexanal (28c)

2.12 g (8.9 mmol) 26c (95% de) wurden nach Vorschrift 12.7 mit 3.95 g (8.9 mmol) Bleitetraacetat gespalten. Destillation bei 10^{-3} Torr/60°C Ölbadtemp. lieferte 1.57 g (85.5%) farb= loses Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.62-1.97 (m, 9H, C_4H_9), 3.70

(dt, J = 6 Hz und 2 Hz, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.48, δ_B = 4.62, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 7.28 (s, 5H, Aromaten-H), 9.60 (d, J = 2 Hz, 1H, CHO).

IR (Film): 3084 w, 3060 w, 3030 w, 2955 s, 2930 s, 2872 s, 2858 s, 2800 w, 2704 (w, Aldehyd-C-H), 1730 (s, C=O), 1493 w, 1462 m, 1450 m, 1372 m, 1102 w, 1097 s, 1060 s, 1027 m, 732 s, 693 s cm^{-1}.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206.28) Ber. C 75.69 H 8.80
Gef. C 75.75 H 8.51

$[\alpha]_D^{20}$ = -63.0 (c = 2.0, $CHCl_3$) für 95% ee

(S)-2-Benzyloxyhexanol (31c)

1.07 g (5.2 mmol) 28c wurden mit 7 ml 0.275 molarer $LiAlH_4$-Lösung in THF reduziert (0°C, 2 Std). Aufarbeitung und Destillation (10^{-3} Torr/70°C Badtemp) lieferte 0.79 g (73.1%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.65-1.81 (m, 9H, C_4H_9), 2.25 (s, 1H, OH), 3.25-3.81 (m, 3H, 1-H , 2-H), 4.53 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 7.30 (s, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3415 (s, br., OH), 3083 w, 3060 w, 3029 w, 2950 s, 2923 s, 2867 s, 1491 w, 1449 m, 1374 w, 1345 w, 1202 w, 1065 s, 1024 m, 908 w, 731 s, 693 s cm^{-1}.

$C_{13}H_{20}O_2$ (208.29) Ber. C 74.96 H 9.68
Gef. C 75.25 H 9.49

$[\alpha]_D^{20}$ = 16.1 (c = 1.7, $CHCl_3$) für 95% ee

(S)-Hexan-1,2-diol (32c)

0.60 g (2.9 mmol) 31c wurden in 30 ml Methanol gelöst, eine Spatelspitze Pd/C (10%) sowie 1 Tropfen konz. Salzsäure zugegeben. Nach katalytischer Hydrierung wurde abfiltriert, einrotiert und destilliert (1 Torr/80°C Badtemp.). Man erhielt 0.31 g (90.6%) 32c als farbloses Öl.

$[\alpha]^{20}$ = -15.1 (c = 14.0, EtOH) für 95% ee; {Lit.[45]: $[\alpha]^{22}$ = 15.2 (c = 13.1, EtOH) für ent-32c }.

(S)-2-Benzyloxypent-4-enal (28e)

1.00 g (4.5 mmol) 26e wurden gemäß Vorschrift 12.7 mit 1.99 g (4.5 mmol) Bleitetraacetat umgesetzt. Nach Destillation (10^{-3} Torr/70°C Badtemp.) wurden 0.68 g (79.4%) farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.44 (mc, 2H, 3-H), 3.81 mc, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.56, δ_B = 4.64, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 5.10 (d, J = 10 Hz, 1H, cis-5-H), 5.13 (d, J = 18 Hz, 1H, trans-5-H), 5.73-5.88 (m, 1H, 4-H), 7.33 (mc, 5H, Aromaten-H), 9.63 (d, J = 2 Hz, 1H, CHO).

IR (Film): 3061 w, 3032 w, 2978 w, 2902 m, 2862 m, 2709 (w, Aldehyd-C-H), 1731 (s, C=O), 1641 m, 1493 m, 1451 m, 1428 w, 1366 m, 1302 w, 1202 w, 1092 s, 1024 m, 990 m, 914 s, 734 s, 693 s cm^{-1}.

$C_{12}H_{14}O_2$ (190.24) Ber. C 75.76 H 7.42
Gef. C 75.36 H 7.59

$[\alpha]_D^{20}$ = -42.5 (c = 2.4, $CHCl_3$) für 95% ee

(S)-2-Benzyloxypent-4-enol (31e)

0.49 g (2.6 mmol) 28e wurden mit $LiAlH_4$ reduziert (s. 31a). Destillation des Rohprodukts (10^{-3} Torr/80°C Badtemp.) lieferte 0.39 g (78.8%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.12-2.58 (m, 3H, OH, 3-H), 3.28-3.75 (m, 3H, 1-H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.48, δ_B = 4.58, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 4.83-5.18 (m, 2H, 5-H), 5.46-6.26 (m, 1H, 4-H), 7.28 (s, 5H, Aromaten-H).

(S)-2-Pent-4-en-1,2-diol (32g)

Zu 0.30 g (1.56 mmol) 31e in 30 ml Methanol wurde eine Spatelspitze Pd/C-Katalysator und ein Tropfen konz. Salzsäure gegeben. Nach Hydrierung (2 Moläquiv. H_2, ca. 70 ml) bei Raumtemp. wurde filtriert, einrotiert und destilliert (1 Torr/60°C Badtemp.). Man erhielt 0.13 g (80.0%) farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$ = -16.1 (c = 3.2, EtOH) für 95% ee; {Lit.[46]: $[\alpha]_D^{24}$ = 16.2 (c = 8.0, EtOH) für ent-32g}.

(R)-2-Benzyloxy-2-phenylethanal (29f)

4.41 g (17.1 mmol) 27f wurden gemäß Vorschrift 12.7 mit 7.57 g (17.1 mmol) Bleitetraacetat gespalten. Nach Destillation (10^{-3} Torr/110°C Badtemp.) wurden 3.36 g (86.8%) farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): AB-System: δ_A = 4.50, δ_B = 4.60, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), δ = 4.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H, 2-H), 7.30 und 7.35 (je s, je 5H, Aromaten-H), 9.57 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CHO).

IR (Film): 3082 w, 3060 w, 3029 w, 2920 m, 2862 m, 2812 m, 2700 (w, Aldehyd-C-H), 1730 (s, C=O), 1490 m, 1441 s, 1360 w, 1202 w, 1092 s, 1068 s, 1025 s, 909 w, 743 s, 693 s cm^{-1}.

$C_{15}H_{14}O_2$ (226.27) Ber. C 79.62 H 6.24
Gef. C 79.23 H 6.29

$[\alpha]_D^{20}$ = -67.3 (c = 4.0, $CHCl_3$)

(R)-2-Benzyloxyphenylessigsäure (34)

1.52 g (6.7 mmol) 29f wurden nach Vorschrift 12.11 oxidiert. Es fielen 0.88 g (54.4%) grünstichiges, viskoses Öl an.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.51 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 4.92 (s, 1H, 2-H), 7.08-7.63 und 7.27 (m bzw. s, insges. 10H, Aromaten-H), 9.71 (s, br., 1H, Säure-H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -117.0 (c = 2.0, $CHCl_3$); {Lit.[47]: $[\alpha]_D^{25}$ = -119 (c = 1.8, $CHCl_3$)}.

15. Synthese von endo-Brevicomin (35)

15.1 (+)-endo-Brevicomin {(+)-35}

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1-tosyloxypentan-2-ol (57b und 58b) sowie die Nebenprodukte 67b, 68b, 69 und 70)

Zu 35.45 g (0.170 mol) 26b/27b-Gemisch (84:16) gelöst in 300 ml abs. Pyridin, tropfte man bei -5° C langsam eine Lösung von 33.40 g (0.175 mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid in 50 ml Pyridin. Nach beendeter Zugabe (ca. 1 Std.) ließ man allmählich auf Raumtemp. kommen und rührte über Nacht weiter. DC(Ea/H = 1:2): R_F = 0.18 (Edukt); 0.36 (Produkt). Zur Aufarbeitung versetzte man mit Chloroform (100 ml) und Wasser (50 ml), trennte ab und schüttelte dreimal intensiv mit je 50 ml 2N Schwefelsäure, 30 ml Wasser, 50 ml ges. Bicarbonatlösung und 20 ml Wasser. Nach Trocknen ($MgSO_4$) und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. verblieben 52.1 g (84%) farbloses Öl, das nach 30 Min. im Ölpumpenvakuum kristallisierte. Unter leichtem Erwärmen wurde die Substanz in ca. 150 ml Dichlormethan gelöst, etwa 100 ml Pentan zugegeben und drei Tage im Kühlschrank aufbewahrt. Nach Absaugen und Trocknen an der Luft konnten so 25.44 g (41% bezogen auf eingesetztes Edukt, 49% bez. auf Rohprodukt) farblose Nadeln mit Schmp. 69 -69.5°C erhalten werden. Laut ^{1}H-NMR und HPLC-Analyse handelte es sich dabei um diastereomerenreines 57b.

Analytische HPLC: HS 3 Nucleosil 100 (4x60 mm), Ea/H = 4:96, 2ml/min., 64 bar, UV-Detektion: RT(69b/70b) 0.50 min., RT(58b)

0.94 min., RT(57b) 1.12 min., RT(68b) 1.38 min., RT(57b) 1.51 min., RT(26b/27b) 3.84 min.; 57b:58b = 95:5.

57b:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.57-1.70 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.28 (d, J = 5 Hz, 1H, OH), 2.46 (s, 3H, Ar-CH_3), 3.46 (q, $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 6 Hz, 1H, 3-H), 3.93 (ddd, $J_{2,3}$ = 6 Hz, $J_{2,1}$ = 6.5 Hz, $J_{2,1'}$ = 3 Hz, 1H, 2-H), 4.15 (dd, $J_{1,1'}$ = 10 Hz, $J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1H, 1-H), 4.25 (dd, $J_{1',1}$ = 10 Hz, $J_{1',2}$ = 3 Hz, 1H, 1'-H), AB-System: δ_A = 4.49, δ_B = 4.60, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 7.28-7.45 (m, 7H, C_6H_5 und Tosyl-H), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H, Tosyl-H).

IR (Film): 3522 (s, scharf, OH), 3099, 3075 und 3038 (alle w, CH-arom.), 2971, 2921, 2887 und 2858 (alle m, CH-aliph.), 1457 m, 1352 s, 1300 m, 1178 s, 1121 s, 960 s cm^{-1}.

$C_{19}H_{24}O_5S$ (364.46) Ber. C 62.62 H 6.64

Gef. C 62.82 H 6.63

$[\alpha]_D^{20}$ = 18.0 (c = 1.3, $CHCl_3$)

58b, 69b/70b und 67b/68b waren im ^{1}H-NMR des Rohgemisches an Signalen im Benzyl- sowie Aromatenbereich zu erkennen.

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-epoxypentan (53b und 59b)

24.50 g (67.2 mmol) 57b wurden in 100 ml abs. Chloroform vorgelegt und bei 0 °C Natriummethanolat (hergestellt aus 1.80 g (78.3 mmol) Natrium und 100 ml abs. Methanol) langsam zugetropft.

Nach etwa 10 Min. bildete sich ein weißer, perlmuttartiger Niederschlag von Natriumtosylat. Das Kühlbad wurde entfernt und zur Vervollständigung der Reaktion noch weitere 30 Min. bei Raumtemp. kräftig gerührt. Die Mischung wurde in 100 ml Chloroform aufgenommen, mit Wasser (sechsmal 50 ml) neutral= gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Nach Destil= lation (10^{-3} Torr/95°C Ölbadtemp.) verblieben 11.88 g (91.9%) farbloses Öl.

Aus der Mutterlauge von 57b und 58b wurde nach dem selben Ver= fahren ein threo/erythro-Gemisch des Oxirans hergestellt. Man erhielt aus 22.32 g (61.2 mmol) Tosylatgemisch 8.40 g (71.3%) 53b/59b als farbloses Öl.

53b:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.56-1.80 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.70 (dd, $J_{1,1'}$ = 5 Hz, $J_{1,2}$ = 2.5 Hz, 1H, 1-H), 2.78 (dd, $J_{1',1}$ = 5 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, 1H, 1'-H), 2.93 (mc, 1H, 2-H), 3.20 (mc, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.51, δ_B = 4.65, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 7.32 (mc, 5H, C_6H_5).

IR (Film): 3095 w, 3086 m, 3035 m, 2973 s, 2935 s und 2880 s, 1498 m, 1455 m, 1391 m, 1350 m, 1311 m, 1250 m, 1208 m, 1022 (vs, C-O), 1030 m, 958 m, 891 m, 849 m, 738 s, 699 s cm^{-1}.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192.26) Ber. C 74.97 H 8.39
Gef. C 75.04 H 8.53

$[\alpha]_D^{20}$ = 8.8 (c = 1.9, $CHCl_3$)

Das threo-Isomere 59b war im ^{1}H-NMR an folgenden Signalen

zu erkennen: δ = 2.47 (dd, J = 5 Hz und 3 Hz), 2.95-3.05 (m), AB-System: δ_A = 4.58, δ_B = 4.82, J = 12 Hz.

(4R,5S)- und (4R,5R)-5-Benzyloxy-hept-1-en-4-ol (54a und 61a)

1.71 g (9.0 mmol) CuI wurden in 50 ml abs. THF suspendiert und bei -60°C 100 ml einer 0.9 molaren Lösung von Vinylmagnesium=bromid in THF zugegeben. Anschließend tropfte man innerhalb von 30 Min. 11.20 g (58.3 mmol) 53b, gelöst in 50 ml THF, zu dieser Mischung. Man ließ auf -40 bis -50°C auftauen und rührte drei Std. bei dieser Temperatur. Nach vollständiger Umsetzung {DC Ea/H = 1:2, R_F = 0.49 (53b); 0.39 (54a)} hydrolysierte man den bei Raumtemp. rotbraunen Ansatz mit ges. Ammoniumchloridlösung, extrahierte mit Ether (zweimal je 100 ml) und schüttelte die vereinigten organ. Phasen solange mit Wasser, bis dieses farblos blieb. Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Solvens i. Vak. lie=ferte ein gelbes Rohprodukt, das bei 10^{-3} Torr/ 110°C Badtemp. destilliert wurde. Ausbeute 9.67 g (75.3%) farbloses Öl.

In gleicher Weise wurde das threo/erythro-Gemisch des Alkohols hergestellt. Man erhielt aus 8.22 g (43.5 mmol) 53b/59b 7.13 g (72.4%) 54a/61a-Gemisch als farbloses Öl.

Analytische HPLC: Lichrosorb 5µ (16x250 mm), Ethylacetat/Hexan = 5:95, 3 ml/min., 38 bar, RT(61a) 10.80 min., RT(54a) 13.22 min., UV-Detektion.

6.50 g des Diastereomerengemisches wurden durch präparative HPLC getrennt. Man erhielt nach Destillation 4.20 g 54a und 1.62 g 61a.

54a:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.60 (mc, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.12 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 2.28 (mc, 2H, 3-H), 3.32 und 3.80 (je mc, je 1H, 4-H und 5-H), 4.56 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 5.12 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.13 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.74-5.92 (m, 1H, 2-H), 7.36 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3460 (vs, breit, OH), 3072 m, 3035 m, 2970 s, 2938 s, 2880 s, 1640 m, 1496 m, 1455 s, 1397 m, 1378 m, 1328 m, 1210 m, 1092 und 1070 (vs, C-O), 1028 s, 999 m, 952 m, 917 s, 739 s, 700 s cm^{-1}.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.31) Ber. C 76.33 H 9.15
Gef. C 75.98 H 9.57

$[\alpha]_D^{20}$ = 7.8 (c = 1.5, $CHCl_3$) aus isomerenreinem 57b
$[\alpha]_D^{20}$ = 7.6 (c = 1.5, $CHCl_3$) aus HPLC-Trennung von 54a/61a

61a

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): charakteristischer Unterschied zu 54a: AB-System, δ_A = 4.58, δ_B = 4.62, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), sonst deckungsgleich.
$[\alpha]_D^{20}$ = -14.1 (c = 1.4, $CHCl_3$) für ca. 50% ee

Mosher-Analyse für teilracemisches 61a:

120 mg (0.54 mmol) des erhaltenen 61a wurden nach Vorschrift 12.10 mit 145 mg (0.57 mmol) 22 umgesetzt. Man erhielt 231 mg (96.9%) 61c als farbloses Öl. Die NMR-Spektren zeigten einen ee-Wert von ca. 50% (61a:ent-61a ca. 3:1).

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.28-1.68 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.26-2.44 und 2.48-2.64 (je m, je 1H, 3-H und 3'-H), 3.39 (mc, 1H, 5-H), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 4.55 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 5.10 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.12 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, trans-1-H), 5.34 (dt, $J_{4,5}$ = 9 Hz, $J_{4,3}$ = 4 Hz, 1H, 4-H), 5.79-5.86 (m, 1H, 2-H), 7.30 und 7.53 (je mc, 8H und 2H, Aromaten-H).

Zusätzliche Signale (ca. 25%): δ = 0.94 (t, J = 7.5 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 3.47 (m, überdeckt, 5-H), 3.50 (s, OCH_3), 4.99 (s oder linker Teil v. AB-System, Benzyl-CH_2), 5.02 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, cis-1-H), 5.04 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, trans-7-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 9.84 (C-7), 22.21 (C-6), 33.51 (C-3), 55.55 (OCH_3), 72.05 (Benzyl-CH_2), 75.95 und 79.74 (C-4 und C-5), ca. 84 (q, sehr schwach, 2'-C), 118.19 (C-1), 123.40 (q, J = 289 Hz, CF_3), 127.41, 127.52, 127.56, 127.67, 128.22, 128.28, 128.64, 129.46, 133.66, 166.23 (C=O).

Zusätzliche Signale: δ = 9.55 (C-7), 22.40 (C-6), 34.01 (C-3), 55.31 (OCH_3), 71.88 (Benzyl-CH_2), 76.16 und 79.89 (C-4 und C-5).

(4R,5S)-4,5-Dibenzyloxyhept-1-en (54c)

3.00 g (13.6 mmol) 54a (aus der HPLC-Trennung) wurden gemäß Vorschrift 12.5 mit 0.70g (14.6 mmol) Natriumhydrid (50%ig) und 1.80 g (14.2 mmol) Benzylchlorid umgesetzt. Man erhielt nach Aufarbeitung und Destillation des Rohproduktes bei 10^{-3} Torr und 150°C Badtemp. 3.67 g (86.8%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.54-1.77 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.30-2.54 (m, 2H, 3-H), 3.44 und 3.55 (je mc, je 1H, 4-H und 5-H), AB-System: δ_A = 4.48, δ_B = 4.64, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 4.59 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 5.02 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.09 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.70-6.00 (m, 1H, 2-H), 7.30 (mc, 10H, Aromaten-H).

IR (Film): 3075 m, 3040 m, 3011 w, 2975 s, 2945 s, 2888 s, 1642 m, 1610 w, 1589 w, 1500 s, 1458 s, 1396 m, 1362 m, 1310 m, 1210 m, 1100 (vs, C-O), 1031 s, 1000 m, 956 m, 916 s, 740 vs, 701 vs cm^{-1}.

$C_{21}H_{26}O_2$ (310.44) Ber. C 81.25 H 8.44
Gef. C 81.12 H 8.49

$[\alpha]_D^{20}$ = -4.6 (c = 2.2, $CHCl_3$)

(3R,4S)-3,4-Dibenzyloxyhexanal (76c)

3.10 g (10.0 mmol) 54c wurden in 100 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und bei -78°C Ozon eingeleitet (2.5 g/h; berechnete Reaktionszeit 10 Min. für 0.48 g Ozon. Nach ca. 15 Min. färbte sich die Lösung leicht blau. Es wurde abgebrochen und, nach Austreiben des überschüssigen Ozons mit Sauerstoff, eine Lösung von 3.15 g (12.0 mmol) Triphenylphosphan in 30 ml Dichlormethan hinzugefügt. Nach langsamem Auftauen des Kolbeninhalts über Nacht rotierte man ein, nahm in 10 ml Dichlormethan auf und reinigte durch Flashchromatographie. DC (Ea/H = 1:5): R_F(76c) = 0.49. Man isolierte nach Abziehen des Solvens i. Vak. und Trocknen im Ölpumpenvakuum 2.18 g (69.8%) des Aldehyds

als eine bei Raumtemp. teilweise kristalline, farblose Substanz, die ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt wurde.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.44-1.72 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.62 (ddd, $J_{2,2'}$ = 17 Hz, $J_{1,2}$ = 1.5 Hz, $J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 2.81 (ddd, $J_{2',2}$ = 17 Hz, $J_{2',1}$ = 1.5 Hz, $J_{2',3}$ = 7.5 Hz, 1H, 2'-H), 3.54 und 4.02 (je mc, je 1H, 3-H und 4-H), 4.52-4.70 (zwei überlagerte AB-Syste= me, 4-H, Benzyl-CH_2), 7.28 (mc, 10H, Aromaten-H), 9.78 (t, $J_{1,2}$ = $J_{1,2'}$ = 1.5 Hz, 1H, C<u>H</u>O).

IR (Film): 3095 m, 3070 m, 3038 m, 2968 s, 2930 s, 2880 s, 2859 s, 2718 (w, Aldehyd-C-H), 1721 (vs, C=O), 1602 w, 1588 w, 1498 m, 1454 s, 1385 m, 1362 m, 1272 s, 1209 m, 1095 (vs, C-O), 1059 s, 1030 m, 948 m, 739 s, 716 m, 700 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 10.1 (c =1.0, $CHCl_3$)

(6R,7S)-6,7-Dibenzyloxynon-3-en-2-on (<u>77c</u>)

1.82 g (5.8 mmol) <u>76c</u> und 2.00 g (6.3 mmol) Acetonyliden= triphenylphoshoran wurden in 40 ml abs. THF 2 Std. rückfluß= erhitzt. DC (Essigester/Hexan = 1:5): R_F = 0.49 (<u>76c</u>); 0.26 (<u>77c</u>). Die gelbe Mischung wurde eingeengt und der noch flüssige Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen enthielten 1.63 g (79.4%) farb= loses, analysenreines Produkt mit einem Schmp. von etwa 25°C.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.52-1.76 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.44-2.68 (m,

2H, 5-H), 3.48 und 3.60 (jeweils mc, je 1H, 6-H und 7-H), 4.50-4.66 (zwei überlagerte AB-Systeme, 4H, Benzyl-CH_2), 6.08 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 16 Hz, 1H, 3-H), 6.88 (ddd, $J_{4,3}$ = 16 Hz, $J_{4,5}$ = 7 Hz, $J_{4,5'}$ = 8 Hz, 1H, 4-H), 7.30 (m, 10H, Aromaten-H).

IR (Film): 3099 m, 3070 m, 3039 m, 2912 s, 2880 s, 2857 s, 1698 m, 1672 s, 1629 s, 1497 m, 1455 m, 1383 vs, 1256 m, 1208 m, 1178 m, 1112 vs, 1030 s, 982 s, 828 m, 748 m, 700 m, 620 s cm^{-1}.

$C_{23}H_{28}O_3$ (352.47) Ber. C 78.38 H 8.01

Gef. C 78.29 H 8.31

$[\alpha]_D^{20}$ = 20.8 (c = 1.0, $CHCl_3$)

(1R,7S)-(+)-endo-7-Ethyl-5-methyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]-oktan [(+)-endo-Brevicomin, (+)-35]

Zu 1.32 g (3.7 mmol) 77c, gelöst in 70 ml Methanol, wurden 100 mg Pd/C (Aldrich, 10%) sowie zwei Tropfen 37%ige Salzsäure gegeben und bei Raumtemp. unter Normaldruck hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (ca. 250 ml, 11.1 mmol) war nach etwa 2 Std. verbraucht. Man schüttelte noch weitere 30 Min., filtrierte ab und rotierte bei 100 Torr ein. DC (Essigester/Hexan = 1:5): R_F = 0.57 (35); 0.11 (nichtcyclischer Vorläufer). Man löste in 30 ml Pentan, gab 10 ml 2N Schwefelsäure zu und rührte zwei Std. bei Raumtemp.. Man trennte ab, trocknete ($MgSO_4$) und zog das Solvens bei 25°C Badtemp. und 100 Torr ab. Der Rückstand wurde durch Flashchromatographie (Ether/Pentan = 1:10, R_F(35) im DC 0.36) weiter gereinigt.
Nach vorsichtigem Einrotieren der Fraktionen erhielt man 490 mg

(83.7%) farbloses Öl mit charakteristischem Geruch, das durch Destillation (100 Torr, Ölbadtemp. 80°C) analysenrein erhalten wurde. Sdp. 181°C (760 Torr, Kapillar-Methode), n_D^{20} 1.4482. $[\alpha]_D^{20}$ = 76.4 (c = 1.3, Ether); {Lit.:$[\alpha]_D^{20-25}$ = 74[60], 78.8[67] 96.6[63] (c = 1-3, Ether)}.

Die Enantiomerenreinheit dieser Substanz wurde von Prof. F. V. Schurig durch Komplexierungs-GC (vgl. Lit.[52]) zu 94±2% ee bestimmt.

Analytische HPLC: Essigester/Hexan = 1:99, Nucleosil 5µ (4x250 mm), 1.5 ml/min., 109 bar, RT(1) 16.2 min., RT(35) 25.6 min.; (+)-35 war diastereomerenrein.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$, Spinentkopplung): δ = 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.52-2.00 (m, komplexe Feinstruktur, 8H), 4.00 dt, J(7,$\underline{CH}_2CH_3$) = 7 Hz, $J_{7,1}$ = 4.5 Hz, 1H, 7-H , 4.22 (mc, $b_{1/2}$ = 10 Hz, 1H, 1-H).

^{13}C-NMR (67.89 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.93 (q, J = 64 Hz, $CH_2\underline{CH}_3$), 17.52 (t, J = 61 Hz), 21.88 (t, J = 61 Hz), 23.63 (t, J = 61 Hz), 24.99 (q, J = 61 Hz), 34.44 (t, J = 61 Hz), 76.53 und 81.65 (je d, J = 70 Hz, C-1 und C-7), 106.99 (s, C-5).

IR (Film): 2971 s, 2958 s, 2888 s, 1470 und 1450 m, 1398 m, 1382 s, 1353 m, 1340 w, 1330 w, 1312 w, 1262 m, 1241 s, 1201 m, 1128 s, 1129 w, 1112 s, 1105 m, 1071 , 1059 m, 1048 s, 1007 s, 971 m, 908 m, 875 m, 858 s cm^{-1}.

MS (80 eV, 100°C): m/e = 156 (M^+, 40.9%), 127 ($M^+-C_2H_5$, 6%), 115 (8%), 114 (90%), 113 (24%), 99 (22.4%), 98 (91%),97 (14%), 96 (10%), 95 (6%), 86 (42%), 85 (18%), 83 (11%), 81 (24%), 72

(7%), 71 (41%), 69 (9%), 68 (30%), 67 (20%), 59 (6%), 58 (11%), 57 (15%), 55 (12%), 54 (6%), 53 (4%), 43 (100%).

$C_9H_{16}O_2$ Ber. 156.11503 Gef. 156.115061 (MS)

$C_9H_{16}O_2$ (156.23) Ber C 69.19 H 10.32
Gef. C 68.68 H 10.35

(4R,5S)-4-Acetoxy-5-Benzyloxyhept-1-en (54b)

9.00 g (40.9 mmol) 54a, gelöst in 20 ml abs. Pyridin wurden gemäß Vorschrift 12.9 mit 6.0 g (ca. 60 mmol) Essigsäureanhydrid umgesetzt. Nach Destillation (10^{-3}Torr/100°C Badtemp.) wurden 9.85 g (91.9%) farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.58 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.40 (t, $J_{3,4} = J_{3,2}$ = 6.5 Hz, 2H, 3-H), 3.42 (dt, $J_{5,6}$ = 6.5 Hz, $J_{5,4}$ = 3.5 Hz, 1H, 5-H), AB-System: δ_A = 4.55, δ_B = 4.62, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 5.00 - 5.16 (m, 3H, 1-H, 4-H), 5.76-5.90 (m, 1H, 2-H), 7.34 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3085 m, 3075 m, 3040 m, 2972 s, 2942 m, 2880 m, 1739 (vs, C=O), 1642 m, 1498 m, 1456 m, 1371 s, 1240 vs, 1070 s, 1028 s, 920 s, 838 w, 739 s, 700 s, 610 m cm^{-1}.

$C_{16}H_{22}O_3$ (262.35) Ber. C 73.25 H 8.45
Gef. C 72.90 H 8.40

$[\alpha]_D^{20}$ = - 25.8 (c = 1.3, $CHCl_3$)

(3R,4S)-4-Acetoxy-3-benzyloxyhexanal (76b)

1.00 g (3.8 mmol) 54b wurden ozonisiert. Durchführung und Auf= arbeitung siehe 76c. Nach Flashchromatographie erhielt man 0.74 g (73.5%) farbloses Öl, das sofort weiter umgesetzt wurde.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, 3H, J = 7.5 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.55 (mc, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.66 (ddd, $J_{2,2'}$ = 17 Hz, $J_{2,3}$ = 4 Hz, $J_{2,1}$ = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 2.77 (ddd, $J_{2',2}$ = 17 Hz, $J_{2',3}$ = 7.5 Hz, $J_{2',1}$ = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 3.52 (dt, $J_{4,3}$ = 5 Hz, $J_{4,5}$ = 6 Hz, 1H, 4-H), AB-System: δ_A = 4.56, δ_B = 4.62, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.40 (ddd, $J_{3,2}$ = 4 Hz, $J_{3,2'}$ = 7.5 Hz, $J_{3,4}$ = 5 Hz, 1H, 3-H), 7.32 (mc, 5H, Aroma= ten-H), 9.72 (dd, $J_{1,2}$ = 1.5 Hz, $J_{1,2'}$ = 2.5 Hz, 1H, C<u>H</u>O).

IR (Film): 3072 w, 3040 w, 2975 m, 2941 m, 2882 m, 1739 (vs, C=O), 1692 m, 1499 w, 1455 m, 1370 vs, 1238 vs, 1070 vs, 1029 s, 830 m, 741 m, 700 m, 630 s cm^{-1}.

(6R,7S)-6-Acetoxy-7-benzyloxynon-3-en-2-on (77b) und (S)-7-Benzyloxynona-3,5-dien-2-on (78)

1.15 g (4.4 mmol) 76b wurden mit 1.40 g (4.4 mmol) Acetonyli= dentriphenylphosphoran in THF 3 Std. rückflußerhitzt (vgl. Dar= stellung von 77c). Nach dieser Zeit waren im DC (Ea/H = 1:5) neben einigen Verunreinigungen UV-aktive Flecke bei R_F = 0.23 (78) und 0.38 (77b) zu sehen. Das Solvens wurde abrotiert und die Komponenten durch Flashchromatographie isoliert. Man erhielt so 190 mg (14.4%) 78 und 80 mg (7.5%) 77b.

77b

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.60 (mc, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.04 und 2.21 (je s, je 3H, CH_3), 2.60 (mc, 2H, 5-H), 3.48 (dt, $J_{7,8}$ = 6 Hz, $J_{7,6}$ = 4 Hz, 1H, 7-H), AB-System: δ_A = 4.58, δ_B = 4.63, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.12 (dt, $J_{6,7}$ = 4 Hz, $J_{6,5}$ = 6 Hz, 1H, 6-H), 6.08 (d, $J_{3,4}$ = 16 Hz, 1H, 3-H), 6.74 (dt, $J_{4,5}$ = 7 Hz, $J_{4,3}$ = 16 Hz, 1H, 4-H), 7.36 (mc, 5H, Aromaten-H).

78:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$):δ = 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.52-1.80 (m, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.82 (q, $J_{7,6}$ = $J_{7,8}$ = 6.5 Hz, 1H, 7-H), AB-System: δ_A = 4.39, δ_B = 4.58, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 6.12 (dd, $J_{6,7}$ = 6.5 Hz, $J_{6,5}$ = 16 Hz, 1H, 6-H), 6.16 (d, $J_{3,4}$ = 16 Hz, 1H, 3-H), 6.36 (dd, $J_{5,6}$ = 16 Hz, $J_{5,4}$ = 11 Hz, 1H, 5-H), 7.14 (dd, $J_{4,3}$ = 16 Hz, $J_{4,5}$ = 11 Hz, 1H, 4-H), 7.34 (mc, 5H, Aromaten-H).

15.2 (-)-endo-Brevicomin {(-)-35}

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1-tosyloxy-hex-5-en-2-ol (57e und 58e) sowie die Nebenprodukte 67e, 68e, 69e und 70e

Zu 28.85 g (129.8 mmol) 26e/27e-Gemisch (86:14) in 250 ml abs. Pyridin wurden bei -10°C 26.00 g (136.4 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid gegeben. Nach 1 Std. wurde das Kühlbad entfernt und noch 20 Std. bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung siehe bei

57b. Man erhielt nach Trocknen im Ölpumpenvakuum 38.12 g (78%, berechnet für Monotosylierung) farbloses, viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde. Das Produkt enthielt lt. ^{1}H-NMR noch ca. 5-10% Ausgangsmaterial.

Analytische HPLC: Isopropanol/Hexan = 1:99, Lichrosorb 5µ, (4x250 mm), 3 ml/min., 155 bar, RT(70e) 3.18 min., RT(69e) 3.29 min., RT(58e) 10.48 min., RT(57e) 12.65 min., RT(68e) 19.43 min., RT(67e) 19.95 min.; RI-Detektion: primär:sekundär= 94:6.

6.50 g (29.2 mmol) diastereomerenreines 27e wurden in 80 ml abs. Chloroform und 10 ml Pyridin vorgelegt und bei -10°C 5.58 g (29.3 mmol) Tosylchlorid in 25 ml Pyridin zugetropft. Nach 2 Std. wurde das Kühlbad entfernt und noch 18 Std. bei Raumtemp. weitergerührt. Man erhielt 9.41 g (85.6%, berechnet für Monotosylierung) farbloses Öl, das 58e:68e-Verhältnis betrug lt. HPLC 94:6, Umsatzrate >90% lt. ^{1}H-NMR. Durch präparative HPLC wurden daraus 7.52 g mit 70e verunreinigtes 58e und 410 mg 68e abgetrennt.

2.10 g (9.43 mmol) 26e in 20 ml Pyridin wurden 9 Std. mit 1.80 g (9.44 mmol) Tosylchlorid (10 ml Pyridin) bei -10°C zur Reaktion gebracht. 58e:59e = 96.5:3.5 lt. HPLC, Umsatz >95% (^{1}H-NMR). Ausbeute 3.15 g (88.7% bzgl. Monotosylierung).

13.23 g (59.4 mmol) 26e/27e-Gemisch (60:40) in 130 ml Pyridin und 11.52 g (60.0 mmol) Tosylchlorid ergaben nach 1 Std. bei -5°C und 18 Std. Raumtemp. 18.70 g (83.6%, ber. f. Monotosylierung) primär:sekundär-Produkt im Verhältnis 93:7, Umsatz ca. 95%.

2.40 g (10.8 mmol) 26e/27e (86:14) und 2.12 g (11.1 mmol) Tosylchlorid in insgesamt 50 ml Pyridin wurden 114 Std. bei -25°C aufbewahrt. Die Umsatzrate war <50% (^{1}H-NMR).

1.44 g (6.47 mmol) 26e/27e und 1.30 g (6.82 mmol) Tosylchlorid in insgesamt 80 ml Pyridin ergaben nach 1 Std. -10°C und 119 Std. Raumtemp. einen Umsatz von nur ca. 40% (^{1}H-NMR).

57e:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$: δ = 2.32-2.54 (m, 3H, 4-H, OH), 2.42 (s, überl., 3H, Tosyl-CH_3), 3.52 (q, $J_{2,3} = J_{3,4}$ = 6 Hz, 1H, 3-H), 3.86 (mc, 1H, 2-H), 4.08-4.24 (m, 2H, 1-H), AB-System: δ_A = 4.43, δ_B = 4.60, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.09 (s, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.13 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.76-5.92 (m, 1H, 5-H), 7.30 (mc, 7H, $C_6\underline{H}_5$, 2 Tosyl-H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 2H, Tosyl-H).

58e:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.27-2.53 (m, 3H, 4-H, OH), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.54 (dt, J = 6 Hz und 3.5 Hz, 1H, 3-H), 3.80 (mc, 1H, 2-H), 4.04 (d, J = 6 Hz, 2H, 1-H), AB-System: δ_A = 4.40, δ_B = 4.62, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.09 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.12 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.78 (mc, 1H, 5-H), 7.20-7.37 (m, 7H, $C_6\underline{H}_5$, Tosyl-H), 7.79 (d, J = 8 Hz, 2H, Tosyl-H).

IR (Film): 3540 (m, breit, OH), 3070 w, 3038 w, 2980 w, 2825 m, 1640 w, 1598 m, 1496 w, 1452 m, 1400 m, 1360 s,1189 s, 1176 s, 1096 s, 1069 s, 975 s, 924 s, 833 s, 815 s, 790 m, 745 m, 700 m,

668 s, 558 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.3 (c = 3.5, $CHCl_3$) für die mit ca. 5% 70e verunreinigte Substanz.

68e:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.18-2.47 (m, 3H, 4-H, OH), 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.64 (dt, $J_{3,4}$ = 5 Hz, $J_{3,2}$ = 7 Hz, 1H, 3-H), 3.72 (dd, $J_{1,1'}$ = 13 Hz, $J_{1,2}$ = 5 Hz, 1H, 1-H), 3.84 (dd, $J_{1'1}$ = 13 Hz, $J_{1',2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1'-H), AB-System: δ_A = 4.43, δ_B = 4.51, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 4.65 (ddd, $J_{2,1}$ = 5 Hz, $J_{2,1'}$ = 3.5 Hz, $J_{2,3}$ = 7 Hz, 1H, 2-H), 5.73 (mc, 1H, 5-H), 7.19-7.34 (m, 7H, $C_6\underline{H}_5$, Tosyl-H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 2H, Tosyl-H).

IR (Film): zusätzliche starke Bande bei 921 cm^{-1}, die Bande bei 975 cm^{-1} fehlt, sonst deckungsgleich mit dem IR von 58e.

$C_{20}H_{24}O_5S$ (376.47) Ber. C 63.80 H 6.43

Gef. C 62.73 H 6.51

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.3 (c = 1.6, $CHCl_3$)

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-epoxyhex-5-en (53e und 59e) sowie deren optische Antipoden

Es wurden 37.45 g (99.4 mmol) 57e/58e-Gemisch mit 2.53 g (110 mmol) Natrium in 100 ml Methanol umgesetzt (vgl. 53b). Destillation des Rohprodukts (10^{-3} Torr/80°C Badtemp.) ergab 16.24 g (79.9%) farbloses Öl.

Aus 7.10 g (18.9 mmol) 58e wurden mit Natriummethanolat nach

Aufarbeitung und Destillation 3.31 g (85.9%) 59e als farblo= ses Öl gewonnen.

0.41 g (1.1 mmol) 68e wurden analog zu ent-53e cyclisiert. Ausbeute nach Destillation: 0.16 g (71.9%).

Jeweils 0.50 g (1.33 mmol) diastereomerenreines 57e:67e-Gemisch (96.5:3.5) wurden unter verschiedenen Bedingungen cyclisiert und das Rohprodukt per HPLC auf die 53e:ent-59e- (erythro/ threo) -Zusammensetzung hin untersucht:

1) Das in 10 ml $CHCl_3$ vorgelegte Tosylat wurde bei $0^{\circ}C$ mit Natriummethanolat versetzt (30 Min.) und dann 1 Std. bei Raum= temp. gerührt: 78% Rohausb., threo/erythro = 98:2.

2) Wie bei 1., jedoch nach 30 Min. bei $0^{\circ}C$ abgebrochen: 76% roh; erythro/threo =97:3.

3) In 10 ml THF mit ca. 0.5 ml DBU (1,8-Diazabicyclo[5,4,0]- undec-7-en) 48 Std. gerührt, wäßrige Aufarbeitung: 72% roh, erythro/threo = 98:2.

4) In 15 ml 10% KOH in Methanol 36 Std. bei Raumtemp., wäßrige Aufarbeitung: 75% roh, erythro/threo = 98:2.

Analytische HPLC: Essigester/Hexan = 5 : 95, Lichrosorb 7µ (16x250mm), 15 ml/min., 22 bar, RT(53e) 9.81 min., RT(59e) 10.24 min.; RI-Detektion.

53e/59e-Gemisch:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, Signale für 53b): δ = 2.42 (mc, 2H, 4-H), 2.67 (dd, $J_{1,1'}$ = 5 Hz, $J_{1,2}$ = 2.5 Hz, 1H, 1-H), 2.74 (dd, $J_{1',1}$ = 5 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, 1H, 1'-H), 2.94 (ddd, $J_{2,1}$ =

2.5 Hz, $J_{2,1'}$ = 4 Hz, $J_{2,3}$ = 5 Hz, 1H, 2-H), 3.30 (q, $J_{2,3}$ = $J_{3,4}$ = 5 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.50, δ_B = 4.60, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 5.08 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.13 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.80-5.98 (m, 1H, 5-H), 7.28 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3030 s, 3013 s, 2980 s, 2920 s, 2861 s, 1638 s, 1489 m, 1448 s, 1299 m, 1245 m, 1196 m, 1085 (vs, C-O), 902 s, 723 s, 682 s cm^{-1}.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.27) Ber. C 76.43 H 7.90
Gef. C 76.39 H 7.84

$[\alpha]_D^{20}$ = 6.7 (c = 1.8, $CHCl_3$)

ent-53e: $[\alpha]_D^{20}$ = -7.7 (c = 1.3, $CHCl_3$)

59e:
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.32-2.52 (m, 2H, 4-H), 2.48 (dd, $J_{1,1'}$ = 4.5 Hz, $J_{1,2}$ = 2.5 Hz, 1H, 1-H), 2.75 (t, $J_{1',1}$ = $J_{1',2}$ = 4.5 Hz, 1H, 1'-H), 3.02 (ddd, $J_{2,3}$ = 6.5 Hz, $J_{2,1}$ = 2.5 Hz, $J_{2,1'}$ = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 3.11 (q, $J_{3,2}$ = $J_{3,4}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.60, δ_B = 4.81, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.06 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.12 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.75-5.94 (m, 1H, 5-H), 7.20-7.41 (m, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3065 m, 3038 m, 2983 s, 2932 s, 2872 s, 1641 m, 1497 m, 1452 m, 1390 m, 1257 m, 1209 m, 1092 und 1070 (vs, C-O), 1028 m, 995 m, 915 s, 888 m, 738 s, 699 s cm^{-1}.

$C_{13}H_{16}O_2$ (204.27) Ber. C 76.43 H 7.90

Gef. C 76.15 H 7.97

$[\alpha]_D^{20} = 31.0$ (c = 2.2, $CHCl_3$)

(3R,4S)- und (3R,4R)-4-Benzyloxyhept-6-en-3-ol (52a und 60a)

Unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluß kühlte man eine Suspension von 19.16 g (214.0 mmol) CuCN in 150 ml abs. Ether auf -70°C und gab bei dieser Temperatur innerhalb von 30 Min. 300 ml (214 mmol) einer 1.4 m Lösung von Methyllithium-Lithiumbromid in Ether (Merck) zu. Man ließ auf -40 bis -35°C auftauen und rührte die Mischung drei Std., danach hatte sich das CuCN fast vollständig aufgelöst. Bei -60°C tropfte man nun eine Lösung von 15.87 g (77.7 mmol) 53e/59e-Gemisch in 70 ml Ether langsam zu. Die Temperatur wurde noch 4 Std. bei -40 bis -35°C gehalten und anschließend über Nacht auf Raumtemp. gebracht. DC (Ea/H = 1:5): R_F 0.48 (53e/59e); 0.29 (52a/60a). Aufarbeitung mit ges. Ammoniumchloridlösung lieferte ein gelbes Rohprodukt, das bei 10^{-3} Torr/100°C Ölbadtemperatur destilliert wurde. Ausbeute 14.03 g (82.0%) farbloses Öl.

Analytische HPLC: Ethylacetat/Hexan = 5:95, Lichrosorb 7µ (16 x250 mm), 2.5 ml/min., 34 bar, RT(60a) 11.05 min., RT(52a) 14.15 min., UV-Detektion.

13.50 g Substanz wurden durch präparative HPLC getrennt und so nach erneuter HV-Destillation 10.25 g 52a und 1.40 g 60a gewonnen.

Bei einem weiteren Ansatz wurden im ^{1}H-NMR des Produkts Signale des unerwünschten Isomeren 62a entdeckt. (δ = 0.85, J = 7 Hz, ca. 8% lt. NMR-Integral). Da 62a durch HPLC nur schwer vom Hauptprodukt zu trennen war, wurde es in der nächsten Stufe als Acetat abgetrennt und charakterisiert. 62a entsteht nur, wenn der Ansatz mit unumgesetztem Epoxid auf Temperaturen über -30°C kommt.

3.00 g (1.47 mmol) 59e wurden mit CuCN/Methyllithium in THF analog umgesetzt. Nach Destillation wurden 2.55 g (78.8%) 60a als farbloses Öl erhalten.

52a:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.48 (mc, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.10 (s, 1H, OH), 2.24-2.48 (m, 2H, 5-H), 3.42 (dt, $J_{4,3}$ = 4 Hz, $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 3.65 (dt, $J_{3,4}$ = 4 Hz, $J_{3,2}$ = 8 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.55, δ_B = 4.59, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 5.07 (d, $J_{7,6}$ = 10 Hz, 1H, cis-7-H), 5.13 (d, $J_{7',6}$ = 17 Hz, 1H, trans-7-H), 5.83-6.00 (m, 1H, 6-H), 7.36 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3445 (s, breit, OH), 3072 m, 3039 m, 2965 m, 2938 m, 2880 m, 1640 m, 1497 m, 1453 s, 1378 s, 1090 (vs, C-O), 973 s, 913 s, 739 s, 700 s cm^{-1}.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.31) Ber. C 76.33 H 9.15
Gef. C 76.45 H 9.32

$[\alpha]_D^{20}$ = 2.1 (c = 2.2, $CHCl_3$)

60a:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.50 (mc, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.26-2.52 (m, 2H, 5-H), 3.10 (s, 1H, OH), 3.31 und 3.42 (je mc, je 1H, 3-H und 4-H), AB-System: δ_A = 4.43, δ_B = 4.65, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.03 (d, $J_{7,6}$ = 10 Hz, 1H, cis-7-H), 5.08 (d, $J_{7',6}$ = 17 Hz, 1H, trans-7-H), 5.85 (mc, 1H, 6-H), 7.26 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3460 (s, breit, OH), 3075 m, 3038 m, 2963 s, 2938 s, 2879 s, 1640 m, 1497 m, 1452 s, 1397 m, 1342 m, 1306 m, 1204 m, 1090 und 1079 (vs, C-O), 1028 m, 975 s, 912 s, 738 s, 699 s cm^{-1}.

MS (80 eV, 100°C): m/e = 220 (M^+, 1%), 180 (2%), 179 ($M^+-C_2H_5$, 13%), 162 (3%), 161 ($C_{11}H_{13}O^+$, 8%), 160 (1%), 117 (1%), 107 (2%), 96 (2%), 93 (1%), 92 (17%), 91 ($C_7H_7^+$, 100%), 89 (1%), 71 (4%), 65 (6%), 59 (8%).

$C_{14}H_{20}O_2$ Ber. 220.1463 Gef. 220.1539 (MS)

$C_{14}H_{20}O_2$ (220.31) Ber. C 76.33 H 9.15
Gef. C 76.18 H 9.33

$[\alpha]_D^{20}$ = -43.5 (c = 2.5, $CHCl_3$) für 100% ee (lt. Mosher-Analyse)

$[\alpha]_D^{20}$ = -22.5 (c = 2.0, $CHCl_3$) für die aus dem 52a/60a -Gemisch abgetrennte Substanz.

Mosher-Analysen:

Dazu wurden zunächst teilracemische Vergleichsproben von 52a und 60a hergestellt. 2.00 g (1.05 mmol) 28e (ca. 72% ee, erhalten durch Glykolspaltung eines 86:14-Gemisches von 26e/27e),

gelöst in 30 ml Ether, wurden langsam zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Ether (0.7 molar, 10 mmol) getropft. Aufarbeitung nach 2 Std. lieferte 1.90 g (82.0%) farbloses Öl. Das erythro/threo-Verhältnis betrug lt. ^{1}H-NMR 16:84. Durch präparative HPLC-Trennung wurden nach Destillation der Fraktionen 170 mg teilracemisches 52a und 1.61 g teilracemisches ent-60a (jeweils ca. 72% ee) gewonnen:

52a (ca. 72% ee): $[\alpha]_D^{20}$ = 1.7 (c = 1.8, $CHCl_3$)

ent-60a (ca. 72% ee): $[\alpha]_D^{20}$ = 30.8 (c = 2.5, $CHCl_3$)

MTPA-Ester von 52a und teilracemischem 52a (52d)

Aus 105 mg (0.48 mmol) 52a und 135 mg (0.53 mmol) 22 erhielt man 201 mg (96.4%) 52d als farbloses Öl. Ebenso wurden 118 mg (0.54 mmol) 52a/ent-52a und 142 mg (0.56 mmol) 22 zu 227 mg (97.0%) teilrac. 52d umgesetzt.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) von 52d: δ = 0.93 (t, J = 8 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.60-1.82 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.20 (t, 2H, 5-H), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.42-3.57 (m, von s überl., 1H, 4-H), AB-System: δ_A = 4.32, δ_B = 4.48, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 5.03 (d, $J_{7,6}$ = 10 Hz, 1H, cis-7-H), 5.05 (d, $J_{7',6}$ = 17 Hz, trans-7-H), 5.29 (dt, J = 8 Hz und 4 Hz, 1H, 3-H), 5.72-5.90 (m, 1H, 6-H), 7.30 und 7.62 (je mc, 8H und 2H, Aromaten).

Zusätzliche Signale beim Teilracemat: δ = 0.88 (t, J = 7.5 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 2.26-2.40 (m, 5-H), AB-System: δ_A = 4.48, δ_B = 4.66, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 5.36-5.46 (m, 3-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 10.04 (C-1), 22.71 (C-2), 34.92 (C-5),

55.41 (OCH_3), 72.21 (Benzyl-$\underline{C}H_2$), 78.98 und 79.72 (C-3 und C-4), ca. 84.7 (2'-C, sehr schwaches q), 117.12 (C-7), 123.60 (q, J = 289 Hz, CF_3), 127.50, 127.67, 128.24, 128.55, 129.43, 132.62, 134.55, 138.46, 166.32 (C=O).

Zusätzlich beim Teilracemat: δ = 9.91 (C-1), 22.53 (C-2), 34.39 (C-5), 55.76 (OCH_3), 71.87 (Benzyl-CH_2), 77.99 und 79.46 (C-3 und C-4), 117.17 (C-7), 122.48 (q, J = 289 Hz, CF_3), 166.42 (C=O).

MTPA-Ester von 60a (aus diastereomerenreinem 12e) und teilracemischem ent-60a (60c und ent-60c)

140 mg (0.64 mmol) 60a ergaben mit 170 mg (0.67 mmol) 22 274 mg (98.6%) 60c als farbloses Öl. Aus 101 mg (0.46 mmol) ent-60a/60a-Gemisch (ca. 86:14) und 120 mg (0.47 mmol) 22 erhielt man 192 mg (95.7%) Teilracemat.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) für 60c: δ = 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.57-1.71 und 1.73-1.90 (je m, je 1H, 2-H und 2'-H), 2.03-2.27 (m, 2H, 5-H), 3.46-3.57 (m, 1H, 4-H), 3.51 (s, 3H, OCH_3), AB-System: δ_A = 4.50, δ_B = 4.55, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 4.93 (d, $J_{7,6}$ = 10 Hz, 1H, cis-7-H), 4.99 (d, $J_{7',6}$ = 17 Hz, 1H, trans-7-H), 5.15 (dt, $J_{3,2}$ = 4.5 Hz, $J_{3,4}$ = 9 Hz, 1H, 3-H), 5.62-5.80 (m, 1H, 6-H), 7.28 und 7.51 (je mc, 8H und 2H, Aromaten-H).

Zusätzlich beim Teilracemat: δ = 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.62 und 1.79 (je mc, je 1H, 2-H und 2'-H), 2.30 (mc, 2H, 5-H), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.62 (dt, $J_{4,3}$ = 7 Hz, $J_{4,5}$ = 5 Hz,1H, 4-H), AB-System: δ_A = 4.56, δ_B = 4.63, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 5.08 (d, $J_{7,6}$ = 10 Hz, 1H, cis-7-H), 5.09 (d, $J_{7',6}$ = 17 Hz, 1H,

trans-7-H), 5.19 (mc, 1H, 3-H), 5.74-5.93 (m, 1H, 6-H), 7.30 und 7.53 (je mc, 8H und 2H, Aromaten-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 9.98 (C-1), 22.05 (C-2), 34.03 (C-5), 55.40 (OCH_3), 71.95 (Benzyl-CH_2), 78.12 und 78.26 (C-3 und C-4), ca. 84 (schwaches q, 2'-C), 117.33 (C-7), 123.43 (q, J = 289 Hz, CF_3), 127.40, 127.53, 127.59, 127.81, 128.24, 128.29, 129.47, 132.29, 134.20, 138.31, 166.29 (C=O).
Zusätzlich beim Teilracemat: δ = 9.43 (C-1), 22.29 (C-2), 34.22 (C-5), 55.29 (OCH_3), 71.84 (Benzyl-CH_2), 78.13 und 78.45 (C-3 und C-4), ca. 84 (schwaches q, J = 289 Hz, CF_3), 125.75, 126.92, 127.54, 128.29, 128.68, 129.48, 130.06, 132.27, 134.00, 138.45, 166.20 (C=O).

(4R,5R)-4,5-Dibenzyloxyhex-1-en (52c)

0.32 g (1.45 mmol) 52a wurden gemäß Vorschrift 12.5 mit 0.12 g (2.5 mmol) Natriumhydrid (50%ig) und 0.21 g (1.65 mmol) Benzylchlorid umgesetzt. Man erhielt nach Destillation 0.38 g (84.3%) farbloses Öl, dessen spektroskopische Daten mit denen des Enantiomeren 54c übereinstimmten.

$C_{21}H_{26}O_2$ (310.44) Ber. C 81.25 H 8.44
Gef. C 80.87 H 8.62

$[\alpha]_D^{20}$ = 4.8 (c = 2.0, $CHCl_3$)

(4R,5R)-4,5-Dibenzyloxyhept-1-en (60b)

Aus 2.10 g (9.54 mmol) 60a, 0.50 g (10.4 mmol) Natriumhydrid (50%ig) und 1.29 g (10.2 mmol) Benzylchlorid wurden gemäß Vor=

schrift 12.5 nach Destillation (10^{-3} Torr/140°C Badtemp.) 2.51 g (84.8%) farbloses Öl gewonnen.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.52 und 1.64 (je mc, je 1H, $C\underline{H_2}CH_3$), 2.30 und 2.42 (je mc, je 1H, 3-H und 3'-H), 3.38 und 3.54 (je mc, je 1H, 4-H und 5-H), 4.60 (s, 2H, Benzyl-CH_2), AB-System: δ_A = 4.57, δ_B = 4.63, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.04 (d, J = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.10 (d, J = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.76-5.95 (m, 1H, 2-H), 7.34 (mc, 10H, Aromaten-H).

IR (Film): 3078 m, 3041 m, 2968 s, 2938 s, 2880 s, 1497 m, 1453 m, 1210 w, 1098 (vs, C-O), 1069 (vs, C-O), 1030 m, 913 m, 738 s, 699 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.2 (c = 1.5, $CHCl_3$)

(4S,5R)-5-Acetoxy-4-benzyloxyhept-6-en (52b)

3.00 g (13.6 mmol) diastereomerenreines 52a wurden gemäß Vorschrift 12.9 mit 1.64 g (15.0 mmol) Essigsäureanhydrid acetyliert. Destillation (10^{-3} Torr/Badtemperatur 80-90°C) lieferte 3.32 g (92.9%) farbloses Öl.

Ebenso wurde das mit dem Nebenprodukt 62a verunreinigte 52a (nach HPLC-Abtrennung von 60a) zu einem 52b/62b-Gemisch umgesetzt.

Analytische HPLC: Essigester/Hexan = 5:95, Porasil 10µ, (3.9 x300 mm), 1.5 ml/min., 40 bar, RT(52b) 4.50 min., RT(62b) 6.32 min.; UV-Detektion.

62b und 52b wurden durch präparative HPLC getrennt.

52b:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.89 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.64 (quint., J = 7 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.22-2.40 (m, 2H, 3-H), 3.50 (mc, 1H, 4-H), AB-System: δ_A = 4.49, δ_B = 4.58, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 4.96 (mc, 1H, 5-H), 5.02 (d, J = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.06 (d, J = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.73-5.90 (m, 1H, 2-H), 7.26 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3077 m, 3041 m, 2980 m, 2448 m, 2890 m, 1742 (s, C=O), 1644 w, 1500 w, 1456 m, 1375 m, 1245 s, 1096 (s, C-O), 1031 m, 967 w, 920 m, 741 s, 702 s cm^{-1}.

$C_{16}H_{22}O_3$ (262.35) Ber. C 73.25 H 8.45

Gef. C 72.99 H 8.67

$[\alpha]_D^{20}$ = 7.0 (c = 1.7, $CHCl_3$)

(4S,5S)-5-(Acetoxymethyl)-4-benzyloxyhex-1-en (62b)

^{1}H-NMR (270 MHz, $CHCl_3$): δ = 0.87 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.80-2.04 (m, 2H, 3-H), 2.05 (s, 3H, $COCH_3$), 2.20 (mc, 1H, 2-H), 3.54 (d, J = 4.5 Hz, 2H, $\underline{CH_2}$-OAc), AB-System: δ_A = 4.44, δ_B = 4.52, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 4.84-5.00 (m, 3H, 5-H, $CH=\underline{CH_2}$), 5.62-5.78 (m, 1H, 2-H), 7.26 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3075 w, 3040 w, 2975 m, 2940 m, 2882 m, 1741 (vs, C=O), 1645 w, 1500 w, 1459 m, 1377 s, 1245 vs, 1110 s, 1050 m, 1032 m, 1000 w, 952 w, 918 m, 741 m, 701 m cm^{-1}.

$C_{16}H_{22}O_3$ (262.35) Ber. C 73.25 H 8.45

Gef. C 73.13 H 8.72

$[\alpha]_D^{20}$ = 0±0.5 (c = 2.5, $CHCl_3$)

(3S,4R)-4-Acetoxy-3-benzyloxyhexanal (73)

2.90 g (11.1 mmol) 52b wurden in 100 ml Methanol bei -78°C ozonisiert. (vgl. 76c). Nach Reduktion mit 3.40 g (13.0 mmol) Triphenylphosphan und Flashchromatographie erhielt man 2.04 g (69.8%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.59 (mc, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.09 (s, 3H, CH_3C=O), 2.54 (ddd, $J_{2,2'}$ = 16 Hz, $J_{2,1}$ = 1.5 Hz, $J_{2,3}$ = 4 Hz, 1H, 2-H), 2.76 (ddd, $J_{2',2}$ = 16 Hz, $J_{2',1}$ = 2 Hz, $J_{2',3}$ = 8 Hz, 1H, 2'-H), 4.04 (dt, $J_{3,2}$ = 4 Hz, $J_{3,2'}$ = $J_{3,4}$ = 8 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.51, δ_B = 4.69, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.18 (mc, 1H, 4-H), 7.32 (mc, 5H, Aromaten-H), 9.77 (dd, $J_{1,2}$ = 1.5 Hz, $J_{1,2'}$ = 2 Hz, 1H, C$\underline{H}$O).
IR (Film): 3099 w, 3075 w, 3041 w, 2980 w, 2946 w, 2890 w, 2720 (w, Aldehyd-C-H), 1740 (vs, C=O), 1500 w, 1460 w, 1376 m, 1242 s, 1096 (s, C-O), 1031 s, 968 w, 742 m, 702 m cm^{-1}.

$C_{15}H_{20}O_4$ (264.32) Ber. C 68.16 H 7.63
Gef. C 67.79 H 7.70

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.5 (c = 1.4, $CHCl_3$)

(6S,7R)-7-Acetoxy-6-benzyloxy-non-3-en-2-on (74)

1.72 g (6.51 mmol) Aldehyd 73 wurden mit 2.10 g (6.60 mmol) Acetonyltriphenylphosporan umgesetzt (vgl. Darstellung von 77c). Nach Flashchromatographie verblieben 1.50 g (75.7%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$),

1.65 (mc, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.08 und 2.21 (je s, je 3H, $CH_3C{=}O$), 2.48 (mc, 2H, 5-H), 3.60 (dt, J = 4 Hz und 7 Hz, 1H, 6-H), AB-System: δ_A = 4.48, δ_B = 4.66, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 5.05 (mc, 1H, 7-H), 6.10 (d, $J_{3,4}$ = 16 Hz, 1H, 3-H), 6.78 (dt, $J_{4,3}$ = 16 Hz, $J_{4,5}$ = 7 Hz, 1H, 4-H), 7.33 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3100 w, 3072 w, 3040 w, 2980 m, 2948 m, 2892 m, 1740 (s, C=O), 1679 (s, C=O), 1459 m, 1372 s, 1242 (vs), 1029 (s, C-O), 748 m, 702 m cm^{-1}.

$C_{18}H_{24}O_4$ (304.39) Ber. C 71.03 H 7.95

Gef. C 70.87 H 8.04

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.8 (c = 2.0, $CHCl_3$)

(6S)-6-{(1'R)-1'-Acetoxypropyl}-3,4,5,6-tetrahydro-2-methoxy-2-methyl-2H-pyran (75)

1.40 g (4.60 mmol) 74, gelöst in 80 ml Methanol, wurden mit 50 mg Pd/C (10%, Fluka) und drei Tropfen 37%iger Salzsäure versetzt. Nach Hydrierung bei 25°C (760 Torr) waren 210 ml (ca. 9.2 mmol) Wasserstoff verbraucht. DC in Ea/H = 1:5: R_F = 0.20 -0.30 (Verunreinigungen); 0.45 (75). Flashchromatographie lieferte 0.858 g (81.0%) 75 als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.91 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.28 (s, 3H, CH_3), 1.14-1.88 (m, 8H, $C\underline{H}_2CH_3$, 3-H, 4-H, 5-H), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.20 (s, 3H, CH_3), 3.58 (ddd, $J_{6,5}$ = 2 Hz und 11 Hz, $J_{6,1'}$ = 6 Hz, 1H, 6-H), 4.78 (ddd, J = 4 Hz, 6 Hz und 8 Hz, 1H, 1'-H).

IR (Film): 2952 s, 2885 s, 2839 m, 1742 (s, C=O), 1640 s, 1442 s, 1376 s, 1240 vs, 1201 s, 1063 s, 980 s, 841 s cm^{-1}.

$C_{12}H_{22}O_4$ (230.31) Ber. C 62.58 H 9.63
Gef. C 62.32 H 10.14

$[\alpha]_D^{20}$ = 123.9 (c = 1.7, $CHCl_3$)

(1S,7R)-7-Ethyl-5-methyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oktan {(-)-endo-Brevicomin, (-)-35}

0.82 g (3.56 mmol) 75 wurden in 30 ml methanolischer Kalilauge (10%ig) 3 Std. rückflußerhitzt. Man entfernte das Solvens i. Vak., versetzte mit 80 ml Ether und 20 ml 2N Schwefelsäure und rührte 1 Std. bei Raumtemp.. Aufarbeitung wie bei (+)-35 lieferte nach Flashchromatographie und Destillation 465 mg (83.6%) farbloses Öl,

$[\alpha]_D^{20}$ = -79.4 (c = 1.3, Ether); {Lit.: $[\alpha]_D^{20-25}$ = -76.6^{60}, -75.9^{67}, -93.1^{63} (c = 1-3, Ether)}.

$C_9H_{16}O_2$ (156.23) Ber. 69.19 H 10.62
Gef. 68.53 H 9.68

Alle übrigen Daten stimmten mit denen von (+)-35 überein.

16. Synthese von (-)-exo-Brevicomin {(-)-1}

16.1 Aus 54a über 56a

Mitsunobu-Inversion von 54a: (4S,5S)-5-Benzyloxy-4(p-nitrobenzoyloxy)-hept-1-en (56b) und (S)-5-Benzyloxy-hepta-1,3-dien (66)

6.00 g (27.2 mmol) 54a, 7.50 g (28.6 mmol) Triphenylphosphan und 4.60 g (27.5 mmol) p-Nitrobenzoesäure wurden in 100 ml abs. THF bei -10°C gemäß Vorschrift 12.8 mit 5.00 g (28.7 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (in 50 ml THF) zur Reaktion gebracht. Nach 15 Std. Rühren bei Raumtemp. wurde einrotiert und durch Flashchromatographie eine im DC einheitliche Fraktion isoliert (R_F 0.48, Ea/H = 1:5), die sich aber lt. ^{1}H-NMR aus 75% 56b und 25% Eliminierungsprodukt 66 zusammensetzte. Die Komponenten waren auf dieser Stufe nicht trennbar.

56c/66-Gemisch, Signale für 56c:
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.56 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.40-2.68 (m, 2H, 3-H), 3.54 (mc, 1H, 5-H), AB-System: δ_A = 4.60, δ_B = 4.67, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 5.04 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.10 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.36 (dt, J = 9 und 4 Hz, 1H, 4-H), 5.70-5.88 (m, 1H, 2-H), 7.32 (mc, 5H, $C_6\underline{H_5}$), 8.18 und 8.26 (je d, J = 8.5 Hz, insges. 4H, $C_6\underline{H_4}NO_2$).

(4S,5S)-5-Benzyloxy-hept-1-en-4-ol (56a) und Isolation von 66

Das wie vorstehend erhaltene Gemisch aus 56b und 66 wurde mit 40 ml techn. Methanol, 2 g Kaliumcarbonat und 5 ml Wasser 16 Std. gerührt. Nach dieser Zeit war im DC (Ea/H = 1:5) nur mehr ein schwacher Fleck (R_F 0.50, 66) und ein Hauptfleck (R_F 0.30, 56a) zu erkennen. Nach Entfernen des Solvens i. Vak., wäßriger Aufarbeitung und Flashchromatographie wurden 3.18 g 56a (53% bez. auf einges. 54a) als nach Destillation farbloses Öl und 0.72 g Olefin 66 als mobiles Öl von charakteristi=

schem Geruch erhalten, das ebenfalls durch Destillation (10^{-3} Torr/100°C Badtemp.) gereinigt wurde.

56a:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.68 (mc, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.16-2.44 (m, 3H, 3-H, OH), 3.28 (q, J = 6.5 Hz, 1H, 5-H), 3.66 (dt, J = 7.5 Hz und 6.5 Hz, 1H, 4-H), AB-System: δ_A = 4.49, δ_B = 4.64, J = 11.5 Hz, (Benzyl-CH_2), 5.08 (d, J = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.10 (d, J = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.78-5.94 (m, 1H, 2-H), 7.32 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3460 (vs, breit, OH), 3078 m, 3040 m, 2972 s, 2940 s, 2882 s, 1642 m, 1530 m, 1498 m, 1455 m, 1399 m, 1352 m, 1271 s, 1211 m, 1072 (vs, C-O), 1030 s, 1000 s, 917 s, 878 m, 860 m, 824 w, 739 s, 700 s cm^{-1}.

MS (80 eV, 200°C): m/e = 220 (M^+, 1%), 179 ($M^+-C_3H_5$, 5%), 150 (5%), 149 ($M^+-CH_2=CH-CH_2-CHOH$, 14%), 118 (5%), 107 (5%), 96 (8%), 92 (24%), 91 ($C_6H_5CH_2^+$, 100%).

$C_{14}H_{20}O_2$ Ber. 220.14633 Gef. 220.14651 (MS)

$[\alpha]_D^{20}$ = 29.5 (c = 1.7, $CHCl_3$)

66:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.56 und 1.68 (je mc, insges. 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 3.72 (q, $J_{5,4} = J_{5,6}$ = 7 Hz, 1H, 5-H), AB-System: δ_A = 4.35, δ_B = 4.61, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 5.12 (d, J = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.22 (d, J = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.62 (dd, $J_{4,5}$ = 7 Hz, $J_{4,3}$ = 15 Hz, 1H, 4-H), 6.21 (dd, $J_{3,4}$ = 15 Hz, $J_{3,2}$ = 10 Hz, 1H, 3-H), 6.40

(dt, $J_{2,1} = J_{2,3}$ = 10 Hz, $J_{2,1'}$ = 17 Hz, 1H, 2-H), 7.34 (mc, 5H, Aromaten-H).

(4S,5S)-4,5-Dibenzyloxyhept-1-en (56c)

2.58 g (11.7 mmol) 56a ergaben nach Benzylierung mit 0.40 g (13.4 mmol) Natriumhydrid (80%ig) und 1.55 g (12.2 mmol) Benzylchlorid gemäß Vorschrift 12.5 und Destillation 2.98 g (82.0%) farbloses Öl.

$C_{21}H_{26}O_2$ (310.44) Ber. C 81.25 H 8.44
Gef. C 80.73 H 8.56

$[\alpha]_D^{20}$ = 8.1 (c = 1.3, $CHCl_3$)

Alle übrigen physikalischen Daten stimmten mit denen des Enantiomeren 60b (vgl. Kap. 15.2) überein

(3S,4S)-3,4-Dibenzyloxyhexanal (81)

2.55 g (8.21 mmol) 56c wurden in 50 ml Dichlormethan ozonisiert (2.5 g O_3/h) und wie gewohnt durch Flashchromatographie reinisoliert. Es wurden 1.84 g (72.0%) farbloses Öl erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.35-1.54 und 1.60-1.78 (je m, je 1H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.57 (ddd, $J_{2,2'}$ = 16 Hz, $J_{2,1}$ = 2 Hz, $J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 2.71 (ddd, $J_{2',2}$ = 16 Hz, $J_{2',1}$ = 1.5 Hz, $J_{2'3}$ = 4 Hz, 1H, 2'-H), 3.42 (dt, $J_{4,5}$ = 8 Hz, $J_{4,3}$ = 4 Hz, 1H, 4-H), 4.14 (dt, $J_{3,2'} = J_{3,4}$ = 4 Hz, $J_{3,2}$ = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 4.52 und 4.56 (je s, je 2H, Benzyl-

CH_2), 7.29 (mc, 10H, Aromaten-H), 9.70 (dd, $J_{1,2}$ = 2 Hz, $J_{1,2'}$ = 1.5 Hz, 1H, CHO).

IR (Film): 3095 m, 3069 m und 3037 m, 2968 , 2938 s, 2880 s, 2733 (w, Aldehyd-C-H), 1722 (vs, C=O), 1496 m, 1454 m, 1382 m, 1357 m, 1310 m, 1208 m, 1093 und 1067 (vs, C-O), 1028 m, 739 s, 700 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = -3.5 (c = 1.1, $CHCl_3$)

(6S,7S)-6,7-Dibenzyloxy-non-3-en-2-on (82)

Analog zur Darstellung von 77c wurden aus 1.55 g (4.96 mmol) 81 und 1.65 g (5.19 mmol) Acetonylidentriphenylphosphoran nach Flashchromatographie 1.24 g (70.9%) farbloses Öl gewonnen.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.53 (mc, 1H, $CHCH_3$), 1.60-1.78 (m, 1H, $CH'CH_3$), 2.14 (s, 3H, CH_3C=O), 2.42 (mc, 1H, 5-H), 3.40 (quint., J = 4 Hz, 1H, 7-H), 3.60 (dt, J = 4 Hz und 8 Hz, 1H, 6-H), 4.56 (s, 2H, Benzyl-CH_2), AB-System: δ_A = 4.52, δ_B = 4.59, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 6.06 (d, $J_{3,4}$ = 17 Hz, 1H, 3-H), 6.72 (dt, $J_{4,3}$ =17 Hz, $J_{4,5}$ = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.32 (mc, 10H, Aromaten-H).

IR (Film): 3098 m, 3070 m, 3018 m, 2966 s, 2940 s, 2880 s, 1697 s, 1672 vs, 1637 s, 1496 m, 1452 s, 1360 s, 1253 s, 1068 s, 1029 m, 980 s, 740 s, 699 s cm^{-1}.

MS (80 eV, 40°C): m/e = 352 (M^+, 0.3%), 334 (0.5%), 293 (0.6%), 261 ($M^+-C_6H_5CH_2$, 3.5%), 243 (2%), 203 (6%), 181 (4%),149 (3%), 92 (8%), 91 ($C_6H_5CH_2^+$, 100%), 65 (4%).

$C_{23}H_{28}O_3$ Ber. 352.20383 Gef. 352.20335 (MS)

$C_{23}H_{28}O_3$ (352.47) Ber. C 78.38 H 8.01

Gef. C 78.11 H 8.13

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.4 (c = 6.0, $CHCl_3$); -10.3 (c = 1.0, EtOH)
{Lit.[61]: $[\alpha]_D^{20}$ = 10.7 (c = 1, EtOH) für ent-82}.

(1S,7S)-(-)-7-Ethyl-5-methyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oktan
{(-)-exo-Brevicomin, (-)-1}

1.14 g (3.23 mmol) 82 wurden katalytisch hydriert (vgl. Darstellung von 35). Flashchromatographie ergab nach vorsichtigem Entfernen des Solvens 1.24 g (86.1%) DC-reines (-)-1. Nach Destillation (100 Torr/Badtemp.85°C) verblieben noch 357 mg (70.7%) farbloses, pfefferminzartig riechendes Öl mit n_D^{20} 1.4402. Die Substanz war diastereomerenrein (HPLC) und besaß einen ee-Wert von 100±2% (Komplexierungs-GC[52]).

$[\alpha]_D^{20}$ = -69.7 (c = 3.6, Ether); höchster Literaturwert:
$[\alpha]_D^{25}$ = -80.3 (c = 2.23, Ether).

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)[55]: δ = 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.32-1.90 (m, überl. v. s, 8H, $\underline{CH_2}CH_3$, 2-H, 3-H, 4-H), 3.86 (t, J(7,CH_2CH_3) = 6.5 Hz, 1H, 7-H), 4.06 (s, $b_{1/2}$ = 6.5 Hz, 1H, 1-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$)[57]: δ = 9.58 ($CH_2\underline{CH_3}$), 17.09, 24.89, 27.87, 28.45, 34.87, 78.18 und 81.03 (C-1 und C-7), 107.53 (C-5).

IR (Film)[55]: 2941 vs, 2880 s, 2855 m, 1461 s, 1381 s, 1348 m, 1333 m, 1239 s, 1196 s, 1187 s, 1123 s, 1109 m, 1032 s, 1008 s,

990 m, 970 m, 929 m, 856 s, 848 s cm^{-1}.

$C_9H_{16}O_2$ Ber. 156.11503 Gef. 156.11543 (MS)

MS (80eV, 100°C)[55]: m/e = 156 (M^+, 9%), 127 ($M^+-C_2H_5$, 12%), 115 (9%), 114 (100%), 99 ($C_6H_{11}O^+$, 12%), 98 ($C_6H_{10}O^+$, 35%), 86 ($C_5H_{10}O^+$, 31%), 85 ($C_5H_9O^+$, 78%), 81 ($C_6H_9^+$, 14%), 72 (12%), 71 (18%), 68 (27%), 67 (20%).

16.2 Aus 52a über 55b

Mitsunobu-Inversion von 52a zu (4S,5S)-4-Benzyloxy-5-(p-nitrobenzoyloxy)-hept-1-en (55b) und (4S,5S)-4-Benzyloxy-5-benzoyloxyhept-1-en (55c).

5.70 g (25.9 mmol) 52a wurden mit 4.35 g (26.0 mmol) p-Nitrobenzoesäure, Triphenylphosphan (6.80 g, 25.9 mmol) und Azoester (4.52 g, 25.9 mmol) in abs. THF umgesetzt (Vorschrift 12.8). Da der Umsatz lt. ^{1}H-NMR nur zu etwa 2/3 erfolgt war, wurde nicht abreagiertes 52a durch Flashchromatographie rückisoliert und erneut zur Reaktion gebracht. Ausbeute an 55b nach zwei Reaktionen: 6.50 g (67.6%) gelbliches, viskoses Öl.

Nach analoger Reaktion von 52a mit Benzoesäure isolierte man nur 38.2% des Esters 55c neben 35% unumgesetztem 52a .

55b:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, 3H, J = 7 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.81 (mc, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.40 (mc, 2H, 3-H), 3.68 (mc, 1H, 4-H) AB-System: δ_A = 4.58, δ_B = 4.70, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 5.08 (d, J = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.12 (d, J = 17 Hz, 1H,

trans-1-H), 5.24 (dt, J = 4.5 und 8 Hz, 1H, 5-H), 5.76-5.96 (m, 1H, 2-H), 7.32 (mc, 5H, C_6H_5), AA'BB'-System: δ_A = 8.20, δ_B = 8.30, J = 8 Hz, $C_6H_4NO_2$).

IR (Film): 3120 w, 3082 w, 3039 w, 2979 m, 2922 m, 2883 m, 1722 (s, C=O), 1528 s, 1466 m, 1349 s, 1274 s, 1120 m, 1102 m, 1070 m, 1018 w, 920 w, 875 w, 740 w, 721 m, 700 m cm^{-1}.

$C_{21}H_{23}NO_5$ (371.42) Ber. C 68.28 H 6.28 N 3.79
Gef. C 68.96 H 6.48 N 3.29

$[\alpha]_D^{20}$ = 9.2 (c = 1.8, $CHCl_3$)

55c:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.85 (mc, 2H, CH_2CH_3), 2.35-2.45 (m, 2H, 3-H), 3.55 (mc, 1H, 4-H), AB-System: δ_A = 4.63, δ_B = 4.70, J = 12 Hz (Benzyl-CH_2), 5.05 und 5.10 (je d, J = 10 bzw. 17 Hz, je 1H, cis- und trans-1-H), 5.15 (mc, 1H, 5-H), 5.80-5.93 (m, 1H, 2-H), 7.34 (mc, 5H, $CH_2C_6H_5$), 7.46, 7.52 und 7.76 (t, t und d, J = 7 Hz, 1H, 2H und 2H, Benzoyl-H).

$C_{21}H_{24}O_3$ (324.42) Ber. C 77.75 H 7.46
Ber. C 77.90 H 7.70

(3S,4S)-3-Benzyloxy-4-(p-nitrobenzoyloxy)-hexanal (79)

6.11 g (16.5 mmol) 55b wurden wie gewohnt ozonisiert. Nach chromatographischer Aufarbeitung verblieben 5.10 g (83.5%) gelbstichiges Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (t, 3H, J = 7.5 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.68-2.00 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.65 (ddd, $J_{2,2'}$ = 17 Hz, $J_{2,3}$ = 4.5 Hz, $J_{2,1}$ = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 2.80 (ddd, $J_{2',2}$ = 17 Hz, $J_{2',3}$ = 7.5 Hz, $J_{2',1}$ = 2.5 Hz, 1H, 2'-H), 4.24 (dt, $J_{3,2}$ = $J_{3,4}$ = 4.5 Hz, $J_{3,2'}$ = 7.5 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.66, δ_B = 4.70, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 5.28 (dt, $J_{4,5}$ = 9 Hz, $J_{4,3}$ = 4.5 Hz, 1H, 4-H), 7.32 (mc, 5H, C_6H_5), AA'BB'-System: δ_A = 8.20, δ_B = 8.32, J = 8.5 Hz, $C_6\underline{H_4}NO_2$).

IR (Film): 3120 w, 3090 w, 3068 w, 3040 w, 2978 m, 2940 m, 2882 m, 2720 (w, Aldehyd-C-H), 1723 (s, C=O), 1608 m, 1526 s, 1457 m, 1350 s, 1273 s, 1120 s, 1104 s, 1018 m, 940 m, 875 m, 741 m, 720 s, 700 s cm^{-1}.

$C_{20}H_{21}NO_6$ (371.39) Ber. C 64.68 H 5.70 N 3.77
Gef. C 64.08 H 5.56 N 3.60

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.3 (c = 1.4, $CHCl_3$)

(6S,7S)-6-Benzyloxy-7-(p-nitrobenzoyloxy)-non-3-en-2-on (80)

Aus 4.50 g (12.1 mmol) 79 und 4.20 g (13.2 mmol) Acetonyliden-triphenylphosporan wurden nach Flashchromatographie 3.95 g (79.2%) gelbliches Öl isoliert.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.68-1.96 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.52 (t, $J_{5,6}$ = $J_{5,4}$ = 7.5 Hz, 2H, 5-H), 3.74 (mc, 1H, 6-H), 4.64 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 5.24 (dt, J = 9 Hz und 5 Hz, 1H, 7-H), 6.08 (d, $J_{3,4}$ = 16 Hz, 1H, 3-H), 6.76 (dt, $J_{4,3}$ = 16 Hz, $J_{4,5}$ = 7.5 Hz,

1H, 4-H), 7.32 (mc, 5 H, C_6H_5), AA'BB'-System: δ_A = 8.20, δ_B = 8.28, J = 8.5 Hz, $C_6H_4NO_2$).

IR (Film): 3120 w, 3062 w, 3040 w, 2980 m, 2943 m, 2887 m, 1722 s, 1697 m, 1672 s, 1639 m, 1608 m, 1455 m, 1350 s, 1275 s, 1120 s, 1102 s, 1072 s, 1017 m, 876 m, 741 m, 721 s, 701 m cm^{-1}.

MS (80 eV, 70°C): m/e = 411 (M^+, 5%), 393 (M^+-H_2O, 25%), 354 (24%), 353 (30%), 328 (68%), 305 (54%), 277 (32%), 244 (49%), 186 (76%), 173 (100%), 159 (90%), 154 (88%).

$C_{23}H_{25}NO_6$ (411.45) Ber. C 67.14 H 6.12 N 3.40
Gef. C 67.02 H 6.17 N 3.32

$[\alpha]_D^{20}$ = 21.7 (c = 1.5, $CHCl_3$)

(6S,7S)-6-Benzyloxy-7-hydroxy-nonan-2-on (ent-40)

3.60 g (8.75 mmol) 80 wurden in 100 ml Methanol mit 30 mg Pd/C (Aldrich, 5%) bei Normaldruck und Raumtemp. 4 Std. hydriert. Nach Verbrauch von ca. 450 ml Wasserstoff (ca. 21.4 mmol) war die Hydrierung beendet. Da das DC des Produktes mehrere UV-aktive Komponenten zeigte, wurde nach Filtration und Entfernen des Solvens i. Vak. in 70 ml 10%iger methanolischer KOH aufgenommen und drei Std. rückflußerhitzt. Danach zeigte das DC (Ea/H) ein UV-aktives Hauptprodukt (R_F = 0.21), das nach wäßriger Aufarbeitung und Flashchromatographie als ent-40 identifiziert wurde (^{1}H-NMR). Ausbeute 1.12 g (48.4%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$),

1.36-1.76 (m, 6H, $C\underline{H}_2CH_3$, 4-H, 5-H), 2.12 (s, 3H, CH_3), 2.28 (d, J = 5 Hz, 1H, OH), 2.44 (mc, 2H, 3-H), 3.30 (mc, 1H, 6-H), 3.48 (mc, 1H, 7-H), AB-System: δ_A = 4.56, δ_B = 4.64, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 7.34 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3460 (s, breit, OH), 3100, 3071 und 3039 (alle w), 2962, 2940 und 2880 (alle s), 1712 (s, C=O), 1498 m, 1452 s, 1401 s, 1368 s, 1165 m, 1095 und 1070 (s, C-O), 976 m, 760 s, 740 s cm^{-1}.

$C_{16}H_{24}O_3$ (264.37) Ber. C 72.69 H 9.15
Gef. C 72.41 H 9.09

$[\alpha]_D^{20}$ = 13.0 (c = 1.7, $CHCl_3$) {Lit.[66]: $[\alpha]_D^{23}$ = -13.4 (c = 3.4, $CHCl_3$); Lit.[9]: $[\alpha]_D^{23}$ = -3.2 (c = 3.7, $CHCl_3$) für 40}.

(-)-exo-Brevicomin {(-)1}

0.95 g (3.59 mmol) ent-40 wurden wie üblich katalytisch hydriert und durch Flashchromatographie isoliert. Ausbeute 360 mg (64.1%) nach Destillation. Die Diastereomerenreinheit wurde durch HPLC überprüft.

$[\alpha]_D^{20}$ = -67.0 (c = 2.0, Ether)

Alle anderen Daten stimmten mit den in Kap. 16.1 beschriebenen überein.

17. Experimente mit 53b und den Ditosylaten 69/70

17.1 (2R,3S)-1,2-Epoxypentan-3-ol (139b)

4.30 g (22.4 mmol) 53b in 100 ml Methanol wurden zusammen mit 200 mg Pd/C (10%ig) 18 Std. bei Raumtemp. und einem Druck zwischen 1 und 3 atm. hydriert. Nach Filtration und Einrotieren destillierte man bei 17 Torr und 95°C Badtemperatur. Ausbeute 1.21 g (53.0%) farbloses, leicht zersetzliches Öl, das im Tiefkühlfach aufbewahrt wurde. Im Destillationskolben verblieb eine größere Menge nicht identifizierten Rückstandes.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.42-1.73 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.74 (dd, $J_{1,1'}$ = 5 Hz, $J_{1,2}$ = 4 Hz, 1H, 1-H), 2.80 (dd, $J_{1',1}$ = 5 Hz, $J_{1',2}$ = 3 Hz, 1H, 1'-H), ca 2.80 (verdeckt von 1'-H, 1H, OH), 3.00 (dt, $J_{2,1}$ = $J_{2,3}$ = 4 Hz, $J_{2,1'}$ = 3 Hz, 1H, 2-H), 3.66 (ddd, $J_{3,4}$ = 8 Hz, $J_{3,4'}$ = 5 Hz, $J_{3,2}$ = 4 Hz, 1H, 3-H).

IR (Film): 3420 (vs, OH), 2965 s, 2930 s, 2880 s, 1462 s, 1370 m, 1311 m, 1250 s, 1162 m, 1135 m, 1110 m, 1061 s, 1031 m, 970 vs, 880 s, 846 s, 831 s cm^{-1}.

MS (80 eV, 60°C): m/e = 73 ($M^+-C_2H_5$, 40%), 60 (4%), 59 ($C_3H_7O^+$, 100%), 58 (7%), 57 (51%), 45 (31%), 44 (29%), 43 (33%), 41 (24%), 31 (49%).

$C_3H_5O_2$ ($M^+-C_2H_5$) Ber. 73.02896 Gef. 73.02868 (MS)

$[\alpha]_D^{20}$ = 35.6 (c = 1.0, $CHCl_3$)

17.2 Payne-Umlagerung: (2S,3S)-2,3-Epoxypentanol (142)

0.50 g (4.90 mmol) 139b wurden bei 5°C langsam mit 15 ml 0.5N Natronlauge versetzt und 1 Std. bei Raumtemp. gerührt. Anschliessend schüttelte man mit Chloroform (10 ml), trennte ab und säuerte die wäßrige Phase mit ges. Ammoniumchloridlösung an. Erneute Extraktion mit zweimal je 15 ml $CHCl_3$, Trocknen ($MgSO_4$) der vereinigten organischen Phasen und Einrotieren lieferte 370 mg (74.0%) farbloses, sehr flüchtiges Öl, das lt. ^{1}H-NMR 90% 142 und 10% 139b enthielt.

142/139b-Gemisch:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) für 142: δ = 1.00 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.62 (mc, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.64 (s, 1H, OH), 2.95 (mc, 2H, 2-H, 3-H), 3.59 (dd, $J_{1,1'}$ = 12 Hz, $J_{1,2}$ = 4.5 Hz, 1H, 1-H), 3.91 (dd, $J_{1',1}$ = 12 Hz, $J_{1',2}$ = 1.5 Hz, 1H, 1'-H).

IR (Film): 3420 (vs, breit, OH), 2977 s, 2942 s, 2882 s, 1461 s, 1435 m, 1381 m, 1310 m, 1230 m, 1105 s, 1059 s, 1028 s, 981 w, 958 w, 908 m, 890 s, 798 m, 718 m, 641 m cm^{-1}.

MS (80 eV, 40°C): m/e = 101 (M^+-1, schwach), 84 (M^+-H_2O, 4%), 83 (3%), 71 (M^+-CH_2OH, 3%), 69 (2%), 68 (2%), 67 (3%), 61 (5%), 60 (6%), 59 (100%), 58 (15%), 57 (24%), 55 (8%), 45 (12%), 44 (37%), 43 (35%), 41 (45%).

$[\alpha]_D^{20}$ = -36.6 (c = 1.0, $CHCl_3$); {Lit.[113]: $[\alpha]_D^{20}$ = -42.3 (c = 1.0, $CHCl_3$) für 142 (95-98% ee aus Sharpless Epoxidation)}

17.3 (2R,3R)-1,2-Epoxy-3-(p-nitrobenzoyloxy)-pentan (141)

1.60 g (15.7 mmol) 139b, 4.20 g (16.0 mmol) Triphenylphosphan und 2.64 g (15.8 mmol) p-Nitrobenzoesäure in 40 ml abs. THF wurden bei -10°C gemäß Vorschrift 12.8 mit 2.74 g (15.7 mmol) Azodicarbonsäurediethylester (in 10 ml THF) umgesetzt. Nach 15 Std. Rühren bei Raumtemp. wurde einrotiert und nach Flash-chromatographie (Ea/H = 1 : 4) insgesamt 3.01 g (76.5%) kristallines Produkt erhalten. Umkristallisation aus Essigester/Hexan ergab schwachgelbe Nadeln mit Schmp. 52-53°C.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.91 (quint., J = 7 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.75 (dd, $J_{1,1'}$ = 5 Hz, $J_{1,2}$ = 2.5 Hz, 1H, 1-H), 2.93 (dd, $J_{1',1}$ = 5 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, 1H, 1'-H), 3.17 (ddd, $J_{2,1}$ = 2.5 Hz, $J_{2,1'}$ = 4 Hz, $J_{2,3}$ = 7 Hz, 1H, 2-H), 4.95 (q, $J_{2,3} = J_{3,4}$ = 7 Hz, 1H, 3-H), 8.31 (mc, 4H, Aromaten-H).

IR (Film): 3117 , 3085 und 3060 (alle w), 2985 m, 2950 w, 2882 w, 1715 (vs, C=O), 1606 m, 1596 w, 1520 vs, 1461 w, 1410 w, 1385 w, 1348 s, 1309 s, 1283 vs, 1120 m, 1102 m, 1080 w, 1061 w, 1010 w, 962 m, 937 m, 900 w, 879 m, 858 m, 830 m, 818 m, 781 w, 760 w, 719 s, 502 m cm^{-1}.

$C_{12}H_{13}NO_5$ (251.24) Ber. C 57.37 H 5.22 N 5.58
Gef. C 57.30 H 5.17 N 5.27

$[\alpha]_D^{20}$ = -19.2 (c = 1.1, $CHCl_3$)

17.4 (2R,3S)-3-Benzyloxy-1-methoxypentan-2-ol (140)

a) mit Perchlorsäure

Zu einer Lösung von 0.50 g (2.60 mmol) 53b in 10 ml Methanol

gab man 3 Tropfen 65%ige Perchlorsäure und rührte 4 Std. bei Raumtemp.. Aufnehmen in Essigester (50 ml) und Neutralisation mit Wasser (dreimal je 15 ml) und ges. Bicarbonatlösung (20 ml) ergab nach Trocknen mit $MgSO_4$ und Entfernen des Solvens i. Vak. 0.56 g Rohprodukt. Nach Destillation bei 10^{-3} Torr/110°C (Öl=badtemp.) verblieben 0.48 g (82.3%) farbloses Öl.

b) mit methanolischer KOH

Eine Mischung aus 0.50 g (2.60 mmol) 53b und 20 ml 10%iger methanolischer KOH wurde 2 Std. rückflußerhitzt. Nach Einrotieren und wäßriger Aufarbeitung des Rückstandes erhielt man 0.42 g (72.0%) farbloses Öl, das mit dem bei a) erhaltenen identisch war.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.63 (mc, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.64 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (q, $J_{3,4} = J_{3,2}$ = 5.5 Hz, 1H, 3-H), 3.44 (dd, $J_{1,1'}$ = 9 Hz, $J_{1,2}$ = 7 Hz, 1H, 1-H), 3.50 (dd, $J_{1',1}$ = 9 Hz, $J_{1',2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1'-H), 3.82 (ddd n. D_2O-Aust., $J_{2,1}$ = 7 Hz, $J_{2,1'}$ = 3.5 Hz, $J_{2,3}$ = 5.5 Hz, 1H, 2-H), 4.53 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 7.27 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3450 (s, breit, OH), 3095, 3068 und 3035 (alle w), 2965 , 2928, 2878 (alle s), 1605 w, 1588 w, 1497 m, 1452 s, 1397 m, 1376 m, 1348 m, 1325 m, 1308 m, 1196 m, 1092 (vs, C-O), 1029 m, 960 m, 738 s, 699 s cm^{-1}.

$C_{13}H_{20}O_3$ (224.30) Ber. C 69.61 H 8.99

Gef. C 69.61 H 9.31

$[\alpha]_D^{20}$ = 10.5 (c = 1.4, $CHCl_3$)

17.5 (2R,3S)-3-Benzyloxy-1,2-ditosyloxypentan (69b), (2R,3S)- und (2R,3R)-3-Benzyloxy-1,2-di-O-tosyl-hexa-5-en-1,2-diol (69e und 70e)

3.30 g (9.05 mmol) 57b, gelöst in 10 ml abs. Pyridin wurden gemäß Vorschrift 12.9 mit 1.74 g (9.13 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid (in 20 ml Pyridin) bei 0°C zur Reaktion gebracht. Nach 24 Std. Rühren bei 25°C wurde in $CHCl_3$ aufgenommen, mit Wasser, 2N Schwefelsäure und ges. Bicarbonatlösung extrahiert, getrocknet ($MgSO_4$) und einrotiert. Kristallisation des sirupösen Rohproduktes aus Dichlormethan/Hexan lieferte schließlich 4.12 g (87.7%) 69b in Form farbloser Kristalle mit Schmp. 65-66°C.

Analoge Umsetzung von 2.00 g (5.31 mmol) 57e/58e (86:14) mit 1.10 g (5.76 mmol) Tosylchlorid lieferte 2.37 g (84.1%) 69e/70e-Gemisch als farbloses Öl.

69b:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.47 (mc, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.42 (2 genau überl. s, 6H, 2x Ar-CH_3), 3.65 (mc, 1H, 3-H), 4.16 (d, $J_{1,2}$ = 4.5 Hz, 2H, 1-H), AB-System: δ_A = 4.45, δ_B = 4.49, J = 11 Hz, 2H (Benzyl-CH_2), 4.61 (q, $J_{2,1} = J_{2,3}$ = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 7.12-7.34 (m, 9H, C_6H_5, 2 x 2 Tosyl-H), 7.61 und 7.68 (je d, J = 8 Hz, je 2H, Tosyl-H).

IR (KBr): 3063 und 3035 w, 2975, 2940, 2900 und 2880 (alle m), 1598 m, 1495 w, 1455 m, 1400 m, 1369 s, 1308 m, 1292 s, 1274 s, 1095 m, 1067 m, 1046 m, 1032 m, 960 m, 937 m, 905 s, 843 s, 820 s, 781 s, 746 s, 719 m,698 m, 678 s, 670 (Schulter), 635 m, 556 s, 505 m cm^{-1}.

$C_{26}H_{30}O_7S_2$ (518.65) Ber. C 60.21 H 5.83 S 12.36

Gef. C 59.86 H 5.83 S 12.20

$[\alpha]_D^{20} = -6.4$ (c = 1.4, $CHCl_3$)

69e/70e:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) für 69e: δ = 2.24 (mc, 2H, 4-H), 2.35 (2 überl. s, 6H, CH_3), 3.75 (mc, 1H, 3-H), 4.18 (d, J = 5 Hz, 2H, 1-H), AB-System: δ_A = 4.37, δ_B = 4.46, J = 12 Hz Benzyl-CH_2), 4.66 (mc, 1H, 2-H), 4.98-5.07 (m, 2H, 6-H), 5.55-5.72 (m, 1H, 5-H), 7.08-7.31 und 7.55-7.81 (je m, 9H bzw. 4H, Aromaten-H); 70e ist anhand der Benzyl-Signale erkennbar: AB-System, δ_A = 4.32, δ_B = 4.39, J = 12 Hz.

IR (Film): 3070 w, 3038 w, 2982 w, 2930 w, 2878 w, 1598 m, 1452 m, 1365 s, 1190 s, 1176 s, 1092 s, 990 s, 919 s, 815 s, 668 s, 553 s cm^{-1}.

17.6 Reaktion von 69/70 mit Basen: (3S)-3-Benzyloxypentan-2-on (71b); (3S)- und (3R)-3-Benzyloxyhex-5-en-2-on (71e/72e)

2.00 g (3.86 mmol) 69b wurden in 40 ml methanolischer KOH (10%ig) 4 Std. am Rückfluß erhitzt. Wäßrige Aufarbeitung der dunkelbraunen Mischung und Flashchromatographie (Ea/H = 1:5) lieferte neben mehreren, nicht identifizierten Verunreinigungen als Hauptprodukt 0.45 g (61.0%) Keton 71b als farbloses Öl erhalten.

Die analoge Reaktion von 1.43 g (2.70 mmol) 69e/70e-Gemisch (86:14) lieferte 0.35 g (62.0%) 71e/72e als farbloses Öl.

Dieselben Produkte wurden auch in DMF oder DMF/Methanol (1:1) erhalten.

69b bzw. 69e/70e setzten sich jedoch mit Natriummethanolat in Methanol/Chloroform bei 0°C bzw. 140 Std. Raumtemperatur nicht um (^{1}H-NMR, DC).

71b:

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.72 (mc, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$), 2.16 (s, 3H, CH_3), 3.70 (t, J = 6 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.43, δ_B = 4.56, J = 11.5 Hz (Benzyl-CH_2), 7.32 (mc, 5H, Aromaten-H).

71e/72e:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.14 (s, 3H, CH_3), 2.44 (mc, 2H, 4-H), 3.81 (t, J = 6 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.46, δ_B = 4.54, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 4.99-5.14 (m, 2H, 6-H), 5.63-5.84 (m, 1H, 5-H), 7.26 (mc, 5H, Aromaten-H).

IR (Film): 3070 w, 3035 m, 2982 w, 2920 m, 2868 m, 1712 (vs, C=O), 1598 w, 1496 m, 1452 m, 1360 s, 1175 s, 1091 s, 920 s, 819 m, 739 s, 700 s, 551 m cm^{-1}.

18. Synthese von L-(+)-Muscarin

(2R,3S) - und (2R,3R)-3-(2',6'-Dichlorbenzyloxy)-1,2-di-O-isopropylidenbutan-1,2-diol (101 und 102)

34.14 g (233.5 mmol) Alkoholgemisch 11a/12a (68:32) wurden gemäß Vorschrift 12.5 mit 8.40 g (280.0 mmol) Natriumhydrid (80%ig)

deprotoniert. Zur braunschwarzen Lösung tropfte man bei 0°C sehr langsam 47.00 g (240.4 mmol) 2,6-Dichlorbenzylchlorid (Janssen) in 300 ml THF. DC (Ea/Hexan = 1:6): R_F = 0.12 (11a/12a); 0.31 (101); 0.36 (102). Nach 24 Std. Rühren bei 25°C und Standardaufarbeitung erhielt man ca. 65 g braunes Öl, das bei 10^{-3} Torr/150-160°C Badtemp. destilliert wurde. Ausbeute 59.42 g (83.4%) farbloses Öl.

Analytische HPLC: Essigester/Hexan = 5:95, Porasil 10µ (3.9x 300), 2ml/min., 50 bar, RT(101) 2.78 min., RT(102) 3.16 min., 101:102 = 72:28 (RI-Detektion).

Isomerenreines 101 konnte durch Tieftemperaturkristallisation des Gemisches erhalten werden: 10 g Substanz in 70 ml Ethanol ergaben nach 1 Std. - 78°C und 24 Std. -25°C 5.30 g 101 in Form farbloser Prismen mit Schmp. 45-46°C.

101:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.31 und 1.40 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.50 (quint., $J_{3,4} = J_{3,2}$ = 6 Hz, 1H, 3-H), 3.82-4.06 (m, 3H, 1-H, 1'-H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.67, δ_B = 4.81, J = 10 Hz (Benzyl-CH_2), 7.06-7.27 (m, 3H, Aromaten-H).

^{1}H-NMR (250 MHz, [D_6]Benzol): δ = 1.24 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.28 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 3.48 (dq, $J_{3,4}$ = 6 Hz, $J_{3,2}$ = 7 Hz, 1H, 3-H), 3.84 (dt, $J_{2,3}$ = 7 Hz, $J_{2,1}$ = $J_{2,1'}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 3.98 (d, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1H, 1-H), 4.00 (d, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), AB-System: δ_A = 4.49, δ_B = 4.69 J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 6.40 (t, J = 7 Hz, 1H, 4'-H), 6.84 (d,

J = 7 Hz, 2H, 3'-H).

^{13}C-NMR ([D_6]Benzol): δ = 16.85 (CH_3), 25.48 und 27.05 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 65.70 und 67.70 (Benzyl-CH_2 und C-1), 77.35 und 79.31 (C-2 und C-3), 109.19 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 127.62, 128.01, 128.37, 129.84.

IR (KBr): 3080 w, 2992 m, 2962 m, 1580 m, 1559 m, 1432 s, 1375 und 1366 (s, $C(CH_3)_2$), 1323 m, 1271 m, 1250 m, 1221 s, 1202 m, 1190 s, 1161 m, 1142 m, 1090 (vs, C-O), 1065 (vs, C-O), 1048 s, 1031 m, 997 m, 892 m, 835 s, 772 s, 751 s, 718 w cm^{-1}.

$C_{14}H_{18}Cl_2O_3$ (305.20) Ber. C 55.10 H 5.95

Gef. C 55.37 H 6.12

$[\alpha]_D^{20}$ = 36.8 (c = 2.1, $CHCl_3$)

NMR-Daten für 102 aus den Spektren der 101/102-Gemische:

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.16 (d, J = 6 Hz, CH_3), 3.64 (quint., $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 6Hz, 3-H), 3.73 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1-H), 4.15 (q, $J_{2,1} = J_{2,1'} = J_{2,3}$ = 6 Hz, 2-H), AB-System: δ_A = 4.79, δ_B = 4.85, J = 10 Hz (Benzyl-CH_2).

^{1}H-NMR ([D_6]Benzol): δ = 1.04 (d, J = 6 Hz, CH_3), 3.70 (m), AB-System: δ_A = 4.69, δ_B = 4.79, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2).

^{13}C-NMR ([D_6]Benzol): δ = 66.40, 76.39, 78.85

(2R,3S)- und (2R,3R)-3-(2',6'-Dichlorbenzyloxy)-butan-1,2-diol (103 und 104)

38.80 g (127.1 mmol) 101/102-Gemisch wurden in 400 ml Methanol

gelöst und zusammen mit 40 ml 2N Schwefelsäure 2 Std. am Rück= fluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. nahm man in 700 ml Di= chlormethan auf und neutralisierte durch Schütteln mit Wasser und ges. Bicarbonatlösung. Nach Zugabe von 350 ml. Hexan bil= dete sich ein voluminöser Niederschlag, der nach 2 Std. bei Raumtemp. abgesaugt, mit Hexan nachgewaschen und mehrere Tage im Vakuum getrocknet wurde. Man erhielt so 18.33 g (54.4% bez. auf einges. 101/102-Gemisch) 103 in Form farbloser, watteartiger Kristalle mit Schmp. 114-115°C, die laut ^{1}H-NMR diastereomerenrein waren. In der einrotierten Mutterlauge befanden sich noch 14.10 g Diolgemisch mit Schmp. 86-90°C; die Gesamtausbeute der Hydrolyse betrug damit 96.2%

103:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), ca. 2.10-2.40 (s, sehr breit, 2H, OH), 3.58-3.81 (m mit scharfer Feinstruktur, 4H, 1-H, 1'-H, 2-H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.75, δ_B = 4.93, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 7.16-7.34 (m, 3H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3280 und 3215 (br., vs, OH), 2970 m, 2928 m, 2886 m 1575 m, 1557 m, 1461 m, 1430 s, 1390 m, 1359 m, 1303 m, 1202 m, 1190 m, 1139 m, 1092 s, 1069 s, 1060 s, 994 s, 971 m, 879 m, 770 s, 757 s, 713 m cm^{-1}.

$C_{11}H_{14}Cl_2O_3$ (265.14) Ber. C 49.83 H 5.32

Gef. C 49.99 H 5.27

$[\alpha]_D^{20}$ = 35.0 (c = 2.0, $CHCl_3$)

(2R,3S)-3-(2',6'-Dichlorbenzyloxy)-1-tosyloxybutan-2-ol (105a) mit den Nebenprodukten 105b und 105c

16.51 g (62.3 mmol) fein zerriebenes 103 wurden in 200 ml abs. Pyridin vorgelegt und bei -5 bis -10°C eine Lösung von 12.34 g (64.7 mmol) Tosylchlorid in 80 ml Pyridin innerhalb von 90 Min. zugetropft. Man ließ langsam auf Raumtemp. kommen und rührte insgesamt 17 Std.. DC (Ea/H = 1:4): R_F = 0.10 (103), 0.22 (105a). Saure Aufarbeitung lieferte nach Trocknen ($MgSO_4$) und Abziehen des Solvens 24.12 g (92.3%, berechnet für Monotosylierung) grünstichiges, viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung ungesetzt wurde.

Analytische HPLC: Isopropanol/Hexan = 3:97, High-Speed-Säule HS 3 Nucleosil (4x60 mm), 2ml/min., 75 bar., RT(Ditosylat 105c) 0.60 min., RT(105a) 0.88 min., RT(sek. Tosylat 105b) 1.12 min., RT(103) 4.89 min., 105a:105b = 96:4 (UV-Detektion)

In analytischem Maßstab wurde 105a durch Flashchromatographie von den Nebenprodukten befreit.

105a:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, Tosyl-CH_3), 2.70 (s, breit, OH), 3.56 (quint., $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 6 Hz, 1H, 3-H), 3.75 (mc, 1H, 2-H), 4.04 (dd, $J_{1,1'}$ = 9 Hz, $J_{1,2}$ = 6.5 Hz, 1H, 1-H), 4.22 (dd, $J_{1',1}$ = 9 Hz, $J_{1',2}$ = 6.5 Hz, 1H, 1'-H), AB-System: δ_A = 4.64, δ_B = 4.80, J = 11 Hz, (Benzyl-CH_2), 7.16 (mc, 1H, 4'-H v. Benzyl), 7.23-7.34 (m, 4H, 3'-H und 5'-H von Benzyl, Tosyl-H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H, Tosyl-H).

IR (Film): 3520 (s, breit, OH), 3074 w, 3018 w, 2980 m, 2939 m, 2892 m, 1598 m, 1571 m, 1662 m, 1438 s, 1360 s, 1190 s, 1177 s, 1097 s, 1080 m, 1039 m, 968 s, 898 m, 840 m, 815 s, 780 s, 768 s, 730 m, 669 s, 557 s cm^{-1}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 23.1 (c = 1.5, $CHCl_3$)

105b und 105c waren im ^{1}H-NMR an folgenden Signalen zu erken= nen: δ = 1.15 und 1.32 (je d), 4.67 (mc), 7.66 (d) und 7.71 (d).

(2R,3S)-3-(2',6'-Dichlorbenzyloxy)-1,2-epoxybutan (106) und dessen 2-Epimeres 107

20.50 g (48.9 mmol, berechnet f. 105a) 105a/105b/105c-Gemisch wurden bei 0°C mit 1.4 g (61 mmol) Natrium in 50 ml Methanol cyclisiert (vgl. Herstellung von 53b). Das Rohprodukt wurde bei 10^{-3} Torr/110-120°C Badtemperatur destilliert. Ausbeute 9.03 g (74.7%) farbloses Öl, das im Kühlschrank durchkristalli= sierte. Schmp. 34-35°C.

Analytische HPLC: Essigester/Hexan = 4:96, High-Speed HS 3 Nucleosil 100 (4x60 mm), 2 ml/min., 67 bar, RT (106) 1.04 min., RT (107) 1.27 min., UV-Detektion.

Eine analytische Probe von diastereomerenreinem 106 wurde durch Flashchromatographie (Ea/H = 1: 6) erhalten.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 2.77 (dd, $J_{1,1'}$ = 5 Hz, $J_{1,2}$ = 2.5 Hz, 1H, 1-H), 2.83 (dd, $J_{1',1}$ = 5 Hz, $J_{1',2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1'-H), 2.98 (ddd, $J_{2,1}$ = 2.5 Hz, $J_{2,1'}$ = 3.5 Hz, $J_{2,3}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 3.49 (quint., $J_{3,4}$ = $J_{3,2}$ =

6 Hz, 1H, 3-H), AB-System: δ_A = 4.75, δ_B = 4.89, J = 11 Hz, (Benzyl-CH_2), 7.12-7.34 (m, 3H, Aromaten-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, ^{1}H-gekoppelt): δ = 17.49 (q, J = 127 Hz, CH_3), 45.55 (t, J = 175 Hz, C-1), 54.21 (d, J = 174 Hz, C-2), 66.17 (t, J = 145 Hz, Benzyl-$\underline{C}H_2$), 75.47 (d, J = 143 Hz, C-3), 128.18 (d, J = 172 Hz, C-3', C-5'), 129.70 (d, J = 163 Hz, C-4'), 133.36 (s, C-1'), 136.55 (s, verbreitert, C-2', C-6'). Feinaufspaltungen für CH_3: t ($^3J = {}^2J$ = 2 Hz); C-1: dd (J = 1 Hz und 2 Hz); Benzyl-$\underline{C}H_2$: d (J = 5 Hz); C-3' und C-5': dd (J = 7 Hz und 1 Hz).

IR (KBr): 3040 w, 2970 m, 2900 w, 2868 m, 1565 m, 1545 m, 1420 s, 1378 m, 1355 m, 1308 m, 1273 m, 1235 m, 1180 m, 1080 s, 1042 s, 1019 m, 972 m, 902 s, 821 m, 802 m, 768 s, 742 s, 704 m cm^{-1}.

$C_{11}H_{12}Cl_2O_2$ (247.12) Ber. C 53.46 H 4.89
Gef. C 53.59 H 4.87

$[\alpha]_D^{20}$ = 12.9 (c = 1.5, $CHCl_3$)

<u>107</u> war im ^{1}H-NMR an folgenden Signalen zu erkennen: δ = 1.30 (d, J = 6 Hz, CH_3), 2.57 (dd, J = 2.5 Hz und 5 Hz, 1-H), 3.08 (ddd, J = 2.5 Hz , 4 Hz und 6 Hz, 2-H), 3.36 (quint., J = 6 Hz, 3-H), AB-System: δ_A = 4.75, δ_B = 5.05, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2).

<u>(2S,3R)-2-(2',6'-Dichlorbenzyloxy)-hex-5-en-3-ol (99)</u>

Bei -50°C tropfte man 54 ml einer 0.95 molaren Lösung (51.3 mmol) von Vinylmagnesiumbromid in THF zu einer gerührten Sus=

pension von 1.00 g (5.3 mmol) CuI in 150 ml THF, anschließend innerhalb von 30 Min. 8.30 g (33.6 mmol) 106/107 in 40 ml THF. Die Reaktionstemperatur wurde während der nächsten 2 Std. zwischen -40 und -50°C gehalten; nach dieser Zeit zeigte das DC Ea/H = 1:2, R_F(99) = 0.38 vollständigen Umsatz an. Hydrolyse mit 100 ml ges. Ammoniumchloridlösung und Standard= aufarbeitung lieferte ca. 9 g gelbes Öl. Destillation (10^{-3} Torr/120°C Badtemp.) ergab 8.40 g (90.8%) farbloses Öl, das nach längerem Stehen bei Raumtemp. zu einem wachsartigem Fest= körper mit Schmp. 31.5-33°C durchkristallisierte.

Analytische HPLC: Essigester/Hexan = 6:94, Lichrosorb 7µ, (16x250 mm), 2.5 ml/min., 37 bar, RT(108) 12.20 min., RT(99) 13.92 min., 99:108 = 96.3 : 3.7 (UV-Detektion).
Für analytische Zwecke wurden 1.00 g Substanz durch präparative HPLC getrennt.

99:
^{1}H-NMR[80] (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 2.26 (mc, 2H, 4-H, 4'-H, OH), 3.52 und 3.74 (je mc, je 1H, 2-H und 3-H), AB-System: δ_A = 4.83, δ_B = 4.93, J = 10.5 Hz, Benzyl-CH_2), 5.08 (d, $J_{6,5}$ = 11 Hz, 1H, cis-6-H), 5.10 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.73-5.91 (m, 1H, 5-H), 7.10-7.33 (m, 3H, Aromaten-H).

^{13}C-NMR[80] ($CDCl_3$, ^{1}H-gekoppelt): δ = 14.08 (q, J = 126 Hz, C-1), 36.88 (t, J = 128 Hz, C-4), 65.25 (t, J = 145 Hz, Benzyl-$\underline{C}H_2$), 72.33 und 77.70 (je d, J = 140 Hz und 136 Hz, C-2 und C-3), 117.14 (t, J = 155 Hz, C-6), 128.16 (d, J = 168 Hz, C-3', C-5'),

129.67 (d, J = 165 Hz, C-4'), 133.28 (s, C-1'), 134.81 (d, J = 150 Hz, C-5), 136.53 (s, C-2', C-6').
Feinaufspaltung für CH_3: dd (J = 3 Hz und 1 Hz); Benzyl-$C\underline{H}_2$: d (J = 5 Hz); C-3' und C-5': dd (J = 7.5 Hz und 1Hz).

IR (KBr): 3440 (s, br., OH), 3055 m, 2960 s, 2920 s, 2865 s, 1624 m, 1567 s, 1548 s, 1422 s, 1362 m, 1312 m, 1272 m, 1181 s, 1138 m, 1080 s, 1010 s, 975 s, 898 s, 745 s, cm^{-1}.

$C_{13}H_{16}Cl_2O_2$ (275.18) Ber. C 56.74 H 5.84
Gef. C 57.37 H 5.97

$[\alpha]_D^{20}$ = 28.5 (c = 1.2, $CHCl_3$)

108 war im ^{1}H-NMR des 99/108-Gemisches anhand der Benzyl-CH_2-Signale erkennbar (vgl. Mitsunobu-Inversion von 99).

Mosher-Analyse für 99:

110 mg (0.40 mmol) 99 wurden nach Vorschrift 12.10 mit 107 mg (0.42 mmol) 22 umgesetzt. Man erhielt 185 mg (93.9%) farbloses Öl, das lt. ^{1}H-NMR und ^{13}C-NMR diastereomerenrein war.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.13 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 2.50 (t, verbreitert., 2H, 4-H), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (quint., $J_{2,3} = J_{2,1}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), AB-System: δ_A = 4.61, δ_B = 4.68, J = 11 Hz (Benzyl-CH_2), 5.05 (d, J = 10 Hz, 6-H), 5.07 (d, J = 17 Hz, 6'-H), 5.25 (mc, 1H, 3-H), 5.73 (mc, 1H, 5-H), 7.07 und 7.23 (je mc, 1H bzw. 2H, $C_6H_3Cl_2$), 7.29 und 7.51 (je mc, 3H bzw. 2H, C_6H_5).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 15.42 (C-1), 34.48 (C-4), 55.57 (OCH_3), 65.84 (Benzyl-$C\underline{H}_2$), 75.97 und 77.68 (C-2 und C-3), ca. 85 (q,

sehr schwach), 118.24 (C-6), 123.42 (q, J = 289 Hz, CF_3), 127.61, 128.14, 128.32, 129.40, 129.83, 132.36, 133.36, 133.53, 136.78, 166.00 (C=O).

Mitsunobu-Inversion von 99: (2S,3S)-2-(2',6'-Dichlorbenzyl)-hex-5-en-3-ol (108)

Eine Mischung von 0.80 g (2.90 mmol) 99, 0.82 g (3.13 mmol) Triphenylphosphan und 0.53 g (3.17 mmol) p-Nitrobenzoesäure in 20 ml abs. Toluol wurde bei 0°C gemäß Vorschrift 12.8 mit 0.54 g (3.10 mmol) Azodicarbonsäurediethylester zur Reaktion gebracht. Der chromatographisch isolierte Ester wurde ohne weitere Reinigung in 10 ml Methanol gelöst, mit 0.5 g Kaliumcarbonat versetzt und 24 Std. bei Raumtemp. gerührt. Abrotieren des Solvens und wäßrige Aufarbeitung lieferte nach Flashchromatographie und Destillation (10^{-3} Torr/120°C Ölbadtemp.) 0.34 g (42.5%) farbloses Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (d, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 2.06-2.47 (m, 2H, 4-H), 2.77 (s, 1H, OH), 3.18-3.73 (m, 2H, 2-H und 3-H), AB-System: δ_A = 4.74, δ_B = 4.93, J = 11 Hz, Benzyl-CH_2), 5.03 und 5.18 (je mc, überlagert von AB-System, 2H, 6-H), 5.58-6.32 (m, 1H, 5-H), 7.32 (mc, 3H, Aromaten-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, ^{1}H-gekoppelt): 15.29 (q, J = 126 Hz, CH_3), 37.24 (t, J = 127 Hz, C-4), 65.26 (t, J = 145 Hz, Benzyl-CH_2), 74.19 und 77.94 (je d, J = 143 Hz bzw. 140 Hz, C-2 und C-3), 116.82 (t, J = 156 Hz, C-6), 128.25 (d, J = 168 Hz, meta-C), 129.83 (d, J = 165 Hz, para-C), 133.12 (s, ipso-C), 134.57 (d,

J = 150 Hz, C-5), 136.57 (s, ortho-C).

Feinaufspaltung für CH_3: d (J = 1.5 Hz); Benzyl-$\underline{C}H_2$: d (J = 4 Hz); meta-C: dd (J = 7.3 Hz und 1.2 Hz).

IR (Film): Deckungsgleich mit dem von 99

$C_{13}H_{16}Cl_2O_2$ (275.18) Ber. C 56.74 H 5.84

Gef. C 56.67 H 5.92

$[\alpha]_D^{20}$ = 44.6 (c = 1.2, $CDCl_3$)

(2S,3R,5S)-3-Hydroxy-5-iodmethyl-2-methyloxolan (100a)

2.00 g (7.27 mmol) 99 (verunreinigt mit ca. 4% 108) wurden unter Feuchtigkeitsausschluß in 40 ml Acetonitril vorgelegt und bei -5°C insgesamt 1.9 g (7.6 mmol) Iodkristalle portionsweise innerhalb von 15 Min. zugegeben. Der Ansatz wurde 3 Std. bei 0°C weitergerührt, anschließend in 50 ml Ether aufgenommen und mit Wasser (20 ml) und ges. Thiosulfatlösung (dreimal je 30 ml) geschüttelt. Auf die Trocknung der org. Phase wurde verzichtet (Substanzverlust) und nach Entfernen des Solvens i. Vak. per Flashchromatographie (Ea/H = 1:2) getrennt. R_F = 0.25 (100a); 0.27 (109, 3-Epimeres von 100); 0.58 (Dichlorbenzyliodid). Man erhielt so 1.53 g (86.6%) diastereomerenreines 100a als farbloses Öl, das sich nach längerem Stehen dunkelrot färbte.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.88 (ddd, J = 6 Hz, 8.5 Hz und 13 Hz, 1H, 4-H), 2.04 (ddd, J = 3 Hz, 6.5 Hz und 13 Hz, 1H, 4'-H), 3.34 (dd, J_{gem} = 9.5 Hz, J_{vic} = 6 Hz, 1H, C$\underline{H}$-I), 3.31 (dd, J_{gem} = 9.5 Hz, J_{vic} = 5 Hz,

1H, CH'-I), 3.90-4.22 (m, mc = 3.94, 4.00 und 4.09, 4H, 2-H, 3-H, 5-H und OH).

^{13}C-NMR[80] ($CDCl_3$): δ = 10.55 (CH_2-I), 19.31 (CH_3), 40.70 (C-4), 76.96 (2C, C-2 und C-3), 83.03 (C-5).

IR (Film): 3400 (vs, br., OH), 2975 s, 2933 s, 1645 w, 1444 s, 1412 m, 1350 s, 1268 m, 1243 m, 1196 s, 1173 m, 1159 m, 1095 vs und 1061 (vs, C-O), 1028 s, 998 und 985 (s, Dublett), 904 s, 870 m, 839 m, 609 s cm^{-1}.

MS (80 eV, 80°C): m/e = 242 (M^+, schwach), 128 (HI^+, 2%), 127 (I^+, 2%), 115 (M^+-I, 48%), 101 (M^+-CH_2I, 100%), 71 (49%), 57 (37%), 45 (17%), 43 (34%), 41 (24%).

$C_6H_{11}O_2I$ Ber. 241.98026 Gef. 241.98008 (MS)

$C_6H_{11}O_2I$ (242.05) Ber. C 29.78 H 6.58

Gef. C 29.51 H 6.61

$[\alpha]_D^{20}$ = -26.5 (c = 1.8, $CHCl_3$)

(2S,3R,5S)-3-Hydroxy-2-methyl-5-(phthalimidomethyl)-oxolan (100b)

1.35 g (5.58 mmol) 100a und 0.95 g (5.10 mmol) Phthalimid kalium (mehrfach aus Methanol umkristallisiert) wurden in 20 ml abs. Dimethylformamid 36 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit war im DC kein Edukt mehr nachweisbar. DC (Ea/H = 1 : 2): R_F = 0.24 (100a); 0.09 (100b). Nach Ab= destillieren des Solvens über ein kurze Brücke nahm man den Rückstand in 50 ml Chloroform auf, extrahierte mit Wasser und

ges. Bicarbonatlösung (je 30 ml), trocknete ($MgSO_4$) und rotierte ein. Es verblieben 0.4 g Festkörper, der aus Dichlormethan/Pentan umkristallisiert wurde. Ausbeute 0.24 g (17.2%) farblose Nadeln mit Schmp. 122-124°C.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.92-2.01 (mc, 2H, 4-H, 4'-H), 2.62 (s, 1H, OH), 3.73 (dd, J_{gem} = 14 Hz, J_{vic} = 5 Hz, 1H, C<u>H</u>N), 3.84 (dd, J_{gem} = 14 Hz, 1H, C<u>H</u>'N), ca. 3.78-3.87 (überlagertes m, 1H, 2-H), 4.01 (mc, 1H, 3-H), 4.41 (mc, 1H, 5-H), 7.66 und 7.78 (je mc, je 2H, Aromaten-H); durch Einstrahlexperiment ermittelte Kopplungen: $J_{4,4'}$ = 7.5 Hz, $J_{2,3}$ = 3 Hz.

IR (KBr): 3500 (s, scharf, OH), 2975 2933 und 2888 (alle m), 1770 (s, C=O), 1701 (vs, C=O), 1609 w, 1468 m, 1432 s, 1395 s, 1372 m, 1310 m, 1201 w, 1189 w, 1102 m, 1075 m, 1050 s, 1014 m, 992 m, 912 m, 881 m, 802 m, 730 s, 712 m, 531 m cm^{-1}.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261.27) Ber. C 64.36 H 5.78 N 5.36
Gef. C 64.53 H 5.85 N 5.19

<u>Umsetzung von 100a mit Dimethylamin und Natriumazid bzw. Lithiumazid</u>

1.05 g (4.34 mmol) <u>100a</u> wurden mit 10 ml Dimethylamin in Ethanol (4 molare Lösung, Fluka) versetzt und im Bombenrohr 1 Std. auf 80°C erhitzt. Die Lösung färbte sich dabei über rot nach dunkelbraun. Man rotierte ein und extrahierte mit Chloroform/ 1N Salzsäure. Isolation von neutralem und basischem Extrakt ergab jeweils weniger als 100 mg undefiniertes Produkt (^{1}H-NMR).

Die Reaktion von 100a mit Natriumazid in DMF bzw. mit Lithium=azid in DMF führte ebenfalls nicht zu dem gewünschtem Produkt.

(2S,3R,5S)-Muscariniodid {L(+)-2a}

1.10 g (4.54 mmol) 100a wurden im Bombenrohr zusammen mit 25 ml Trimethylamin (4 molare Lösung in abs. Ethanol, Fluka z. S) 2 Std. auf genau 80°C erhitzt. Die Lösung verfärbte sich dabei leicht gelb. Beim Abkühlen kristallisierte L(+)-2a langsam in farblosen Nadeln aus. Nach Einrotieren verblieben 1.31 g (95.7%) gelber Festkörper.

Reinigung:

0.40 g dieses Rohproduktes wurden durch zweimaliges Digerieren in Hexan und Abpipettieren der rotbraun gefärbten Lösung von hydrophoben Verunreinigungen befreit. Der Rückstand wurde aus Aceton/Hexan und anschließend zweimal aus Ethanol/Aceton/Hexan umkristallisiert. Es verblieben 230 mg, nach dem Absaugen zu=nächst farblose Nadeln mit Schmp. 138-142°C {Lit[77b]: 149-149.5°C} $[\alpha]_D^{20}$ = 6.3 (c = 1.1, H_2O); 7.2 (c = 1.2, EtOH) {Lit.[77b]: $[\alpha]_D^{20}$ = 5.9 (c = 0.41, H_2O); Lit.[77a]: $[\alpha]_D$ = -7.8 (c = 1, H_2O) für D(-)-Muscariniodid}.

Chromatographie:

Am besten geeignet war das System Wasser/Methanol (1:1) an Kieselgel 60 RP 2 (silanisiert, 70-230 mesh, Merck 7719). Im DC erschien Muscarin als einheitlicher Fleck bei R_F = 0.16 (türkisblau mit Bromkresolgrün-Sprühreagens d. Fa. Merck)

und als Verunreinigung ein brauner Fleck bei R_F = 0.98 (Entwicklung mit Iod).

150 mg Muscariniodid wurde durch präparative Säulenchromatographie am selben System gereinigt (Füllung 2.5x12 cm Reversed-Phase-Kieselgel). Man erhielt aus den vereinigten Fraktionen insgesamt 132 mg reinweiße Kristalle mit Schmp. 140-144°C, die sich aber nach kurzer Zeit ebenfalls wieder gelb färbten. Weitere Hinweise auf Verunreinigungen ergaben sich aus dem ^{1}H-NMR und IR-Spektrum.

^{1}H-NMR (250 MHz, D_2O)[77b] (vgl. auch Lit.[78]): δ = 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 2.04 (ddd, $J_{4,4'}$ = 14 Hz, $J_{4,3}$ = 5.5 Hz, $J_{4,5}$ = 10 Hz, 1H, 4-H), 2.17 (ddd, $J_{4',4}$ = 14 Hz, $J_{4',3}$ = 2 Hz, $J_{4',5}$ = 6 Hz, 1H, 4'-H), 3.28 (s, 9H, $N(C\underline{H}_3)_3$), 3.55 (dd, J_{gem} = 14 Hz, J_{vic} = 9.5 Hz, 1H, C<u>H</u>-N), 3.69 (dd, J_{gem} = 14 Hz, J_{vic} = 2 Hz, 1H, C<u>H</u>'-N), 4.16 (dq, $J(2,CH_3)$ = 6.5 Hz, $J_{2,3}$ = 2.5 Hz, 1H, 2-H), 4.24 (ddd, erscheint als verbreitertes q, $J_{3,2}$ = 2.5 Hz, $J_{3,4}$ = 5.5 Hz, $J_{3,4'}$ = 2.0 Hz, 1H, 3-H), 4.76 (mc, erscheint als verbreitertes q, J ≈ 9.5 Hz, 1H, 5-H).

IR (KBr)[3]: 3372 (vs, scharf, OH), 3008 s, 2965 s, 2919 s, 1488 m, 1470 s, 1429 und 1418 (s, Dublett), 1398 m, 1380 m, 1369 m, 1321 s, 1291 s, 1250 m, 1182 m, 1125 m, 1100 s, 1078 s, 1062 s, 1009 s, 979 vs, 928 s, 910 m, 878 m, 858 m, 842 m, 825 m, 810 m, 782 m, 552 m, 522 m, 495 m, 439 m cm^{-1}. Zusatzbanden bei 2740 (s) und 1780 cm^{-1}.

$C_9H_{20}NO_2$ (M^+-I) Ber. 174.1494 Gef. 174.1472 (MS)

$C_9H_{20}INO_2$ (301.16) Ber. C 35.89 H 6.69 N 4.64
Gef. C 34.59 H 6.65 N 4.81

(2S,3R,5S)-Muscarinchlorid {L(+)-2b}[10]

230 mg (0.76 mmol) Muscariniodid L(+)-2a wurden in 15 ml Wasser gelöst, mit 1.20 g (ca. 8.3 mmol) frisch gefälltem AgCl versetzt und im Dunkeln 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Absaugen und Abdestillieren des Solvens am Rotationsverdampfer bei 45°C ergab ein farbloses Öl, das nach 30 Min. im Ölpumpenvakuum zu farblosen Kristallen erstarrte. Ausbeute 157 mg (98.1%) Nach zweimaliger Umkristallisation aus Isopropanol/Hexan verblieben 123 mg farblose Nadeln mit Schmp. 181.5 -182°C (Kofler). {Lit.[78] 182-183°C; Lit.[10]: 179-180°C}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 7.1 (c = 1.3, H_2O); 8.1 (c = 1.0, EtOH)
{Lit.[10]: $[\alpha]_D$ = 7.4 (c = 3.25, H_2O); Lit.[78]: $[\alpha]_D^{25}$ = 8.3 (c = 2.75, EtOH)}.

IR (KBr)[3]: 3328 (vs, OH), 3020 m, 2980 m, 2889 s, 1498 s, 1470 m, 1398 m, 1397 s, 1110 s, 1085 s, 1062 s, 1028 m, 995 m, 980 m, 952 s, 928 s, 825 m, 600 s cm^{-1}.

$C_9H_{20}ClNO_2$ (209.72) Ber. C 51.55 H 9.61 N 6.68
Gef. C 51.80 H 9.38 N 6.58

(2S,3R,5S)-Muscarintetraphenylborat {L(+)-2c}[10]

Zu 410 mg (1.36 mmol) rohem L(+)-2, gelöst in 20 ml Wasser, wurde mit einer Pasteurpipette eine Lösung von 0.46 g (1.34

mmol) Natriumtetraphenylborat (Kalignost) in 10 ml Wasser zugegeben und 24 Std. bei Raumtemp. gerührt. Nach Absaugen der sehr feinen Kristalle über eine Glasfritte und mehrmaligem Nachwaschen mit Wasser erhielt man 632 mg (92.4%) farbloses Pulver, das zweimal aus Aceton/Wasser und einmal aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurde; dreistündiges Trocknen bei 10^{-3} Torr/40°C lieferte schließlich 220 mg (32.8%) analysenreines L(+)-2c mit Schmp. 174-175°C (Kofler) und $[\alpha]_D^{20} = 5.7$ (c = 1.3, Aceton) {Lit.[10]: Schmp. 174°C; $[\alpha]_D = 6.5$ (c = 1.54, Aceton)}.

^{1}H-NMR (270 MHz, [D_6]Aceton): δ = 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.86 (ddd, $J_{4,4'}$ = 12.5 Hz, J = 5.5 Hz, J = 9.5 Hz, 1H, 4-H), 2.02 (ddd, $J_{4',4}$ = 12.5 Hz, J = 2 Hz, J = 6 Hz, 1H, 4'-H), 3.36 (s, 9H, $N(CH_3)_3$, 3.54 (dd, J_{gem} = 13 Hz, J_{vic} = 9 Hz, 1H, C<u>H</u>-N), 3.74 (dd, J_{gem} = 13 Hz, J_{vic} = 1 Hz, 1H, C<u>H</u>'-N), 3.92 (dq, J(2,CH_3) = 6.5 Hz, $J_{2,3}$ = 2.5 Hz, 1H, 2-H), 4.03 (mc, 1H, 3-H), 4.30 (d, J = 3.5 Hz, 1H, OH), 4.68 (mc, 1H, 5-H), 6.78 (mc, 4H, para-H), 6.92 (mc, 8H, meta-H), 7.32 (mc, 8H, ortho-H).

^{13}C-NMR (D_6 Aceton): δ = 20.11, 39.62, 54.60, 54.66, 54.72 71.18, 72.59, 76.19, 85.08, 122.31, 126.06, 126.10, 136.94.

IR (KBr): 3520 s, 3045 s, 2985 m, 2975 m, 2910 m, 1566 m, 1467 vs, 1415 m, 1248 m, 1169 m, 1115 m, 1080 m, 1051 s, 1014 m, 946 m, 900 m, 831 m, 720 vs, 693 vs cm^{-1}.

$C_{33}H_{40}BNO_2$ (493.50) Ber. C 80.32 H 8.17 N 2.84
Gef. C 79.89 H 7.90 N 2.74

19. Synthese von (2S,3R)-3-(2',6'-Dichlorbenzyloxy)-butan-1,2-diol (ent-103) aus Diacetonglucose (38)

19.1 Umwandlung von 38 in 112

1,2:5,6-Di-O-isopropyliden-3-O-methoxymethyl-α-D-glucofuranose (3-O-Methoxymethyl-diacetonglucose 110)

Aus 10.00 g (38.4 mmol) Diacetonglucose 38, 7.00 g (39.5 mmol) Natriumhydrid (80%ig) und 5 ml Dimethylsulfoxid in 100 ml THF wurde nach Vorschrift 12.5 das Alkoholat von 38 hergestellt. Nach vorsichtiger Zugabe von 7.00 g (39.5 mmol) unverdünntem Chlordimethylether (Aldrich) bei 20°C fiel sofort unter leichter Erwärmung ein heller Niederschlag aus. Einstündiges Rückflußerhitzen, Standardaufarbeitung und Destillation des braunen Rohproduktes (10^{-3} Torr/Badtemp. 130° C) lieferte 8.85 g (75.7%) 110 als farbloses Öl. Zur Analytik wurden 0.8 g Substanz durch Flashchromatographie gereinigt. DC (Ea/H = 1 : 4): R_F = 0.38 (110); 0.14 (38).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.32 (zwei genau überlagerte s, 6H, $C(CH_3)_2$), 1.41 und 1.48 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.88-4.44 (m, 5H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H und 6'-H), 4.53 (d, $J_{2,1}$ = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 4.70 (s, 2H, $O-CH_2-O$), 5.86 (d, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1-H).

IR (Film): 2985 s, 2934 s, 2885 s, 2821 w, 1449 m, 1367 (s, $C(CH_3)_2$), 1250 s, 1213 s, 1153 s, 1068 (s, C-O), 916 m, 882 m, 843 m cm^{-1}.

$C_{14}H_{24}O_7$ (304.34) Ber. C 55.25 H 7.95

Gef. C 55.43 H 7.87

$[\alpha]_D^{20} = -17.9$ (c = 2.2, $CHCl_3$)

1,2-Di-O-isopropyliden-3-O-methoxymethyl-α-D-glucofuranose (111a)

8.12 g (26.7 mmol) 110 wurden in 50 ml 60%iger Essigsäure gelöst, bei Raumtemp. gerührt und der Umsatz per DC verfolgt {Ea/H = 1:4, R_F = 0.08 (111a); 0.43 (110)}; nach 36 Std. war kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Man rotierte bei 50°C Badtemp. ein, nahm den Rückstand in 100 ml Dichlormethan auf, schüttelte mit je 30 ml Wasser und ges. Bicarbonatlösung, trocknete (wenig $MgSO_4$), und entfernte das Solvens i. Vak.. Nach 1 Std. am Ölpumpenvakuum verblieben 6.56 g (92.9%) farb=loses, sehr viskoses Öl, das nicht weiter gereinigt wurde.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 und 1.49 (je s, je 3H, $(C(CH_3)_2)$, 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.53-4.42 (m, 7H, 2xOH, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H und 6'-H), 4.54 (d, $J_{2,1}$ = 4 Hz, 1H, 2-H), 4.73 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.85 (d, $J_{1,2}$ = 4 Hz, 1H, 1-H).

1,2-Di-O-isopropyliden-3-O-methoxymethyl-6-O-tosyl-α-D-gluco=furanose (111b)

Zu 6.40 g (24.2 mmol) 111a in 50 ml abs. Pyridin wurden bei 0°C 4.90 g (25.7 mmol) p-Toluolsulfonsäurechlorid, gelöst in 20 ml Pyridin, innerhalb von 30 Min. zugetropft, danach langsam

auf Raumtemp. gebracht und über Nacht weitergerührt. Aufarbeitung wie bei 57b (Kap. 15.1) und längeres Trocknen im HV ergab 9.90 g (97.8%) gelbstichiges, sehr viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 und 1.45 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.43 (s, 3H, CH_3), 3.32 (s, breit, 1H, OH), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.96-4.40 (m mit mc bei 4.12 und 4.20, 5H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 4.57 (d, $J_{2,1}$ = 4 Hz, 1H, 2-H), 4.72 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.83 (d, $J_{1,2}$ = 4 Hz, 1H, 1-H), 7.37 und 7.83 (je d, J = 8 Hz, je 2H, Tosyl-H); Signale von Nebenprodukten (sek. Tosylat, Ditosylat) wurden nicht entdeckt.

$[\alpha]_D^{20}$ = -15.9 (c = 1.3, $CHCl_3$)

5,6-Anhydro-1,2-di-O-isopropyliden-3-O-methoxymethyl-α-D-gluco-furanose (112)

9.81 g (23.4 mmol) 111b wurden in 100 ml abs. Chloroform vorgelegt und bei 0°C eine Lösung von 0.65 g (28.3 mmol) Natrium in 50 ml abs. Methanol zugetropft. Aufarbeitung siehe 53b, Kap. 15.1. Nach Destillation des Rohproduktes (10^{-3} Torr/140°C Ölbadtemp. verblieben 4.09 g (70.8%) 112 als farbloses Öl, das lt. ^{1}H-NMR diastereomerenrein war.

Reaktion von 1.00 g (2.39 mmol) 111b mit 1.39 g (9.10 mmol) DBU (Aldrich) in 20 ml abs. THF bei 25°C ergab nach 36 Std. einen Umsatz von nur 10% (^{1}H-NMR).

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 und 1.45 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.76 (dd, $J_{6,6'}$ = 5 Hz, $J_{6,5}$ = 2.5 Hz, 1H, 6-H),

2.90 (dd, $J_{6',6}$ = 5 Hz, $J_{6',5}$ = 3.5 Hz, 1H, 6'-H), 3.40 (ddd, $J_{5,6}$ = 2.5 Hz, $J_{5,6'}$ = 3.5 Hz, $J_{5,4}$ = 7 Hz, 1H, 5-H), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (dd, $J_{4,5}$ = 7 Hz, $J_{4,3}$ = 3.5 Hz, 1H, 4-H), 4.28 und 4.62 (je d mit J = 3.5 Hz, je 1H, 3-H und 2-H), AB-System: δ_A = 4.77, δ_B = 4.78, J = 6.5 Hz, O-CH_2-O), 5.94 (d, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1-H).

IR (Film): 3000 s, 2950 s, 2909 s, 2862 m, 2840 m, 2800 w, 1458 m, 1378 und 1370 (s, $C(CH_3)_2$), 1311 m, 1279 m, 1248 m, 1150 s, 1109 m, 1080 s, 1033 s, 1000 s, 935 m, 912 m, 880 s, 859 s, 837 m, 805 m cm^{-1}.

$C_{11}H_{18}O_6$ (246.26) Ber. C 53.65 H 7.37

Gef. C 53.61 H 7.17

$[\alpha]^{20}$ = -65.9 (c = 1.5, $CHCl_3$)

19.2 Spaltung von 112 mit Organometallen

Mit Lithiumaluminiumhydrid zu 6-Desoxy-1,2-di-O-isopropyliden-3-O-methoxymethyl-α-D-glucofuranose (113a)

Unter Argonatmosphäre wurden 3.00 g (12.2 mmol) 112 in 50 ml THF gelöst und bei 5°C portionsweise 0.32 g (8.43 mmol) $LiAlH_4$ zugegeben. Die Mischung wurde 2 Std. bei Raumtemp. gerührt, anschließend noch einmal 0.10 g (2.64 mmol) $LiAlH_4$ hinzugefügt und 18 Std. weitergerührt. Nach dieser Zeit war kein Ausgangs= material mehr nachweisbar. DC (Ea/Hexan = 1:2): R_F = 0.25 (113a); 0.39 (112). Unterhalb von 10°C erfolgte keine Reaktion. Man hydrolysierte mit 2 ml Wasser, nahm in 50 ml Ether auf und

schüttelte mit 2N Schwefelsäure (zweimal je 20 ml), Wasser und ges. Bicarbonatlösung. Trocknen ($MgSO_4$) und Einrotieren ergab 2.85 g (94.2%) farbloses, viskoses Öl. Zur Analyse wurden 0.5 g Substanz durch Flashchromatographie weiter gereinigt. Das im HV bei 35°C getrocknete Eluat erstarrte im Kühlschrank zu einem farblosen Festkörper mit Schmp. ca. 20°C.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.31 und 1.50 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.35 (d, teilweise überlagert v. s, J = 6 Hz, 3H, CH_3), 2.86 (s, breit, OH), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.80-4.37 (m mit mc bei 3.98 und 4.25, 3H, 3-H, 4-H und 5-H), 4.60 (d, $J_{2,1}$ = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 4.77 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.95 (d, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1-H).

IR (Film): 3520 (s, breit, OH), 2970 s, 2920 s, 2880 s, 2810 m, 2770 w, 1439 s, 1362 s, 1301 m, 1275 m, 1243 s, 1202 s, 1144 s, 1109 s, 1057 und 1018 (vs, C-O), 939 s, 901 s, 880 s, 845 s cm^{-1}.

$C_{11}H_{20}O_6$ (248.28) Ber. C 53.22 H 8.12
Gef. C 52.61 H 7.95

$[\alpha]_D^{20}$ = -69.4 (c = 1.2, $CHCl_3$)

Mit n-Butylcyanocuprat zu 113b

0.80 g (8.90 mmol) wasserfreies CuCN in 30 ml Ether wurden unter Argonatmosphäre auf -78°C gekühlt und langsam 5.5 ml (8.8 mmol) einer 1.6 m Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. Innerhalb von 1 Std. erwärmte man auf -30°C und rührte noch weitere 2 Std. bei dieser Temperatur. Danach hatte

sich eine homogene, schwach gelbe Lösung gebildet. Bei -60°C gab man dazu langsam 1.20 g (4.87 mmol) 112 in 10 ml Ether und rührte 2 Std. bei dieser Temperatur. Der Ansatz färbte sich dabei allmählich dunkelbraun. Nach Auftauen über Nacht wurde mit Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und wie bei 52a (Kap. 15.2) aufgearbeitet. Man erhielt nach Abziehen des Lösungsmittels 1.05 g (70.8%) leicht gelbes Öl.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.60-1.85 (m, 11H, C5H11), 1.28 und 1.48 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.88 (s, breit, 1H, OH), 3.90 und 4.17 (je mc, insges. 3H, 3-H, 4-H, 5-H), 4.53 (d, $J_{2,1}$ = 4 Hz, 1H, 2-H), 4.67 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.85 (d, $J_{1,2}$ = 4 Hz, 1H, 1-H).

Mit Vinylmagnesiumbromid/Kupferiodid zu 113c

Durchführung und Aufarbeitung analog zur Herstellung von 54a (Kap. 15.1). 0.08g (0.42 mmol) CuI in 20 ml THF und 9 ml (8.5 mmol) 0.95 m Vinylmagnesiumlösung in THF ergaben nach Reaktion mit 0.80 g (3.22 mmol) 112 (4 Std bei -30°C) 0.69 g (77.4%) 113c als gelbliches Öl, das durch Flashchromatographie gereinigt wurde.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.33 und 1.50 (je mc, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.23-2.73 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH=CH_2$), 2.75 (d, J = 4 Hz, 1H, OH), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 4.03 und 4.23 (je mc, insges. 3H, 3-H, 4-H und 5-H), 4.56 (d, $J_{2,1}$ = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 4.78 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.06 und 5.28 (je mc, insges. 2H, $CH_2CH=C\underline{H}_2$), 5.63-6.33 (m, überlagert, 1H, $CH_2C\underline{H}=CH_2$), 5.93 (d, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1-H).

Mit Lithiumacetylid zu 113d/114

Unter Feuchtigkeitsauschluß und Argonatmosphäre wurden 1.15 g (11.2 mmol) Lithiumacetylid-ethylendiaminkomplex (Aldrich) in einem Gemisch aus 20 ml abs. THF und 60 ml abs. Hexamethylen=phosporsäuretriamid (HMPT) suspendiert und auf -10°C gekühlt. Nach Zutropfen von 2.30 g (9.26 mmol) 112 rührte man 3 Std. bei -10°C und 14 Std. bei 23°C. Vorsichtige Hydrolyse mit 2N Schwefelsäure, Aufnehmen in 100 ml Ether, Extraktion mit Was=ser (dreimal je 30 ml), ges. Bicarbonatlösung (zweimal je 20 ml), Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Solvens i. Vak. lie=ferte nach Destillation (10^{-3} Torr/140°C Badtemp.) 1.95 g (76.7%) farbloses Öl. Das Produkt setzte sich lt. ^{1}H-NMR aus zwei Komponenten zusammen, deren Struktur mit 113d und 114 in Einklang zu bringen ist (113d:114 = 29:71). Im DC (Ea/H = 1:3) erschien nur ein Fleck bei R_F = 0.22.

Bei Durchführung der Reaktion in Dimethylformamid/THF (2 : 1) war nach 36 Std. bei 25°C im DC noch kein Produkt nachweisbar.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) für 113d: δ = 1.30 und 1.48 ($C(CH_3)_2$), 1.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H, Acetylen-H), 2.60 (mc, 1H,), 3.33 (s, 1H, OH), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.83-4.47 (m, 4H), 4.60 (d, J = 4 Hz, 1H, 2-H), 4.77 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.92 (d, J = 4 Hz, 1H, 1-H); charakteristische Signale von 114: δ = 1.87 (t, J = 2.5 Hz, Acetylen-H), 6.00 (d, J = 4 Hz); Integralverhältnis 113d:114 = 29 : 71

19.3 Abbau von 113a zu ent-103

6-Desoxy-1,2-di-O-isopropyliden-5-O-(2,6-dichlorbenzyl)-3-O-methoxymethyl-α-D-glucofuranose (115)

1.45 g (5.84 mmol) 113a wurden nach Vorschrift 12.5 mit 0.18 g (6.00 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 20 ml THF und 2 ml DMSO deprotoniert. Reaktion mit 1.18 g (6.04 mmol) 2,6-Dichlorbenzylchlorid lieferte nach Aufarbeitung 1.93 g (81.1%) gelbes Öl, das nach Flashchromatographie und Tieftemperaturkristallisation farblose Prismen mit Schmp. 57-58°C ergab.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 und 1.47 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.40 (d, $J_{6,5}$ = 6 Hz, 3H, CH_3), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.70-4.33 (m, 3H, 3-H, 4-H, 5-H), AB-System: δ_A = 4.59, δ_B = 4.79, J = 10.5 Hz (Benzyl-CH_2), 4.68 (d, überlagert v. AB-System, $J_{2,1}$ = 3.5 Hz, 1H, 2-H), 4.80 (s, 2H, O-CH_2-O), 5.90 (d, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, 1H, 1-H), 7.31 (mc, 3H, Aromaten-H).

IR (Film): 3070 m, 3050 m, 2972 m, 1568 m, 1547 m, 1424 m, 1359 m, 1320 w, 1298 w, 1238 m, 1202 s, 1180 w, 1147 und 1138 m, 1107 s, 1075 (s, C-O), 1034 s, 1003 s, 898 m, 879 m, 840 m, 768 s, 744 m, 717 w cm^{-1}.

$C_{18}H_{24}Cl_2O_6$ (407.29) Ber. C 53.08 H 5.94
Gef. C 52.95 H 6.19

$[\alpha]_D^{20}$ = 5.6 (c = 1.6, $CHCl_3$)

6-Desoxy-5-O-(2,6-dichlorbenzyl)-α- und ß-D-glucofuranose (116)

1.80 g (4.42 mmol) 115, gelöst in 10 ml 1,4-Dioxan und 2 ml 2N Schwefelsäure wurden 3 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach Ab=

kühlen auf 25°C neutralisierte man vorsichtig mit Pottasche, rotierte das Solvens bei 45°C weitgehend ab und nahm den Rück= stand in 50 ml Dichlormethan auf. Extraktion mit ges. Kochsalz= lösung, Trocknen (wenig Na_2SO_4) und Entfernen des Lösungs= mittels i. Vak. lieferte 1.11 g (77.7%) farblosen Sirup, der nicht weiter gereinigt wurde. Laut ^{1}H-NMR lagen beide Anomeren im Verhältnis 45:55 vor.

^{1}H-NMR (60 MHz, [D_6]Aceton): δ = 1.33 und 1.37 (zwei d, J = 6 Hz, insges. 3H, CH_3), 3.73-4.40 (m, 5H, 3-H, 4-H, 5-H, 2 x OH), 4.43 (d, verbreitert, J = 5 Hz, 1H, 2-H), 4.89 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 5.25 (dd, $J_{1,2}$ = 1 Hz, $J_{1,OH}$ = 7 Hz, 0.55 H, 1-H), 5.55 (dd, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, $J_{1,OH}$ = 7 Hz, 0.45 H, 1-H), ca. 5.01-5.67 (verdeckt von 1-H, 1H, OH), 7.42 (mc, 3H, Aromaten-H).

(2R,3R)-3-(2,6-Dichlorbenzyloxy)-2-formyloxybutanal (117)

Zu 1.05 g (3.25 mmol) 116 in 20 ml Wasser/Ethanol (1:1) wurde bei 10°C eine Lösung von 2.80 g (13.1 mmol) Natriumperiodat in 15 ml Wasser getropft und anschließend 3 Std. bei 25°C gerührt. Nach Absaugen und Einrotieren des Filtrats extrahier= te man mit zweimal je 50 ml Ether, schüttelte die vereinigten organ. Phasen mit Wasser (dreimal je 20ml), trocknete ($MgSO_4$) und entfernte das Solvens i. Vak.. Es verblieb ein farbloses Öl, das bei 10^{-3} Torr/120°C Badtemperatur destilliert wurde. Ausbeute 0.75 g (ca. 79.3%) farbloses Öl, das lt. ^{1}H-NMR mit etwa 10% Fremdsubstanz verunreinigt war. Das Produkt wurde nicht weiter gereinigt.

Die Spaltung von 116 mit Bleitetraacetat in Benzol ergab kein definiertes Produkt.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3 H, CH_3), 4.10 (mc, 1H, 3-H), 4.90 (s, 2H, Benzyl-CH_2), 5.27 (mc, 1H, 2-H), 7.33 (mc, 3H, Aromaten-H), 8.25 (s, 1H, Formiat-H), 9.72 (s, 1H, Aldehyd-H).

(2S,3R)-3-(2,6-Dichlorbenzyloxy)-butan-1,2-diol (ent-103)

0.73 g verunreinigtes 117 und 0.10 g (2.68 mmol) Natriumborhydrid wurden in 20 ml Ethanol 2 Std. bei Raumtemp. gerührt, anschließend nach und nach ca. 10 ml Dowex 50Wx4 zugegeben und 30 Min. weitergerührt. Man filtrierte ab, engte ein und nahm den Rückstand in 50 ml Dichlormethan auf. Durch Zugabe von ca. 20 ml Hexan fiel ein voluminöser Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Hexan nachgewaschen und an der Luft getrocknet wurde. Man erhielt 0.51 g (ca. 76.9% bezogen auf 117; 59.2% bezogen auf 116) farblose, watteartige Kristalle mit Schmp. 113-114.5°C.

$C_{11}H_{14}Cl_2O_3$ (265.14) Ber. C 49.83 H 5.32

Gef. C 49.90 H 5.35

$[\alpha]_D^{20}$ = -35.3 (c = 1.9, $CHCl_3$)

Alle übrigen physikalischen Eigenschaften stimmten mit denen von 103 überein.

20. Herstellung von D-Aminosäuren aus 11/12

20.1 D-Alanin

(2R,3R)- und (2R,3S)-1,2-Di-O-isopropyliden-3-phthalimido-butan-1,2-diol (124a/125a)

8.00 g (54.72 mmol) Alkoholgemisch 11a/12a, 14.50 g (55.28 mmol) Triphenylphosphan und 8.30 g (56.41 mmol) Phthalimid wurden nach Vorschrift 12.8 mit 9.60 g (55.12 mmol) Azodicarbonsäurediethylester in THF bei -10°C umgesetzt. Der nach Abziehen des Lösungsmittels verbliebene Festkörper wurde in 70 ml Ether digeriert und ein Teil des angefallenen Triphenylphosphinoxids abfiltriert. DC (Ea/H = 1:2): R_F = 0.60 (Triphenylphosphan), 0.38 und 0.35 (124a/125a); 0.10-0.22 (Triphenylphosphinoxid). Reinigung des einrotierten Eluats durch Flashchromatographie lieferte 7.89 g kristallines Material, in dem Diastereomeres 124a stark angereichert war (DC, ^{1}H-NMR) und 2.02 g viskoses Öl, das sich zu etwa gleichen Teilen aus 124a und 125a zusammensetzte. Ausbeute 65.8%. Die Hauptfraktion ergab nach Lösen in ca. 40 ml Ethanol und Tieftemperaturkristallisation (2 Std. - 78°C, anschließend 16 Std. -25°C) 4.07 g diastereomerenreines 124a in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 117-118°C.

124a:
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 und 1.38 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.42 (d, J = 6 Hz, CH_3), 3.87 (dd, $J_{1,1'}$ = 9 Hz,

$J_{1,2}$ = 5 Hz, 1H, 1-H), 4.18 (dd, $J_{1',1}$ = 9 Hz, $J_{1',2}$ = 7 Hz, 1 H, 1'-H), 4.39 (dq, $J_{3,4}$ = 6 Hz, $J_{2,3}$ = 10.5 Hz, 1H, 3-H), 4.78 (ddd, $J_{2,1}$ = 5 Hz, $J_{2,1'}$ = 7 Hz, $J_{2,3}$ = 10.5 Hz, 1H, 2-H), 7.78 und 7.87 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3102 w, 3070 w, 3000 m, 2950 w, 2886 w, 1718 (s, C=O), 1390 s, 1280 m, 1222 m, 1173 m, 1143 m, 1068 s, 1042 m, 860 m, 730 m cm^{-1}.

$C_{15}H_{17}NO_4$ (275.30) Ber. C 65.44 H 6.22 N 5.09

Ber. C 65.37 H 6.47 N 5.04

$[\alpha]_D^{20}$ = -10.6 (c = 1.0 in $CHCl_3$)

124a/125a-Gemisch, ^{1}H-NMR-Signale für 125a:

δ = 1.56 (d, J = 6 Hz, CH_3), 3.70 (dd, J = 6 Hz und 8.5 Hz, 1-H), 3.98 (dd, J = 6 und 8 Hz, 1'-H).

(2R,3R)-2-Phthalimidobutan-1,2-diol (131a)

3.30 g (12.0 mmol) 124a in 30 ml Methanol und 1 ml Trifluoressigsäure wurden 2 Std. bei Raumtemp. gerührt. DC (Ea/H = 1:2, R_F(131a) = 0.12). Das Solvens wurde i. Vak. entfernt, 40 ml Dichlormethan zugegeben und erneut einrotiert. Nach zweimaliger Wiederholung des Vorgangs verblieben 2.80 g (99.3%) farbloser Festkörper; Umkristallisation aus $CHCl_3$/Pentan lieferte farblose Nadeln mit Schmp. 94-95°C.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.47 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 2.92 (s, breit, 1H, OH), 3.57 (dd, $J_{1,1'}$ = 11 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1H, 1-H), 3.69 (dd, $J_{1',1}$ = 11 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, 1H, 1'-H),

3.72 (s, breit, überlagert von 1'-H, 1H, OH), 4.12 (m, 1H, 2-H), 4.48 (quint., $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.73 und 7.80 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3250 (s, breit, OH), 3465 (s, breit, OH), 3080 w, 2998 w, 2992 w, 2958 w, 2895 w, 1778 m, 1698 (s, C=O), 1615 w, 1469 w, 1394 s, 1141 m, 1065 m, 888 m, 725 m cm^{-1}.

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235.24) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.95

Ber. C 61.39 H 5.49 N 5.91

$[\alpha]_D^{20}$ = -23.5 (c = 1.0, $CHCl_3$)

(R)-2-Phthalimidopropanal 133a

2.50 g (10.6 mmol) Diol 131a wurden gemäß Vorschrift 12.7 mit 4.95 g (11.1 mmol) Bleitetraacetat gespalten. Nach Aufarbeitung erhielt man 1.58 g (70.3%) rohe Kristalle, Umkristallisation aus Ether/Pentan lieferte farblose Schuppen mit Schmp. 108-109.5°C.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.63 (d, J = 7.5 Hz, 3H, CH_3), 4.80 (q, J = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 7.83 und 7.99 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 9.81 (s, 1H, CHO).

IR (KBr): 3075, 3040, 3000, 2960, 2920 und 2871 (alle w), 1777 (s, C=O), 1731 (s, C=O), 1712 (s, C=O), 1611 m, 1391 s, 1340 m, 1176 m, 1162 m, 1120 m, 1040 s, 947 m, 880 m, 730 s cm^{-1}.

$C_{11}H_9NO_3$ (203.20) Ber. C 65.02 H 4.47 N 6.89

Ber. C 65.30 H 4.50 N 6.91

$[\alpha]_D^{20}$ = -4.0 (c = 1.1, $CHCl_3$)

(R)-2-Phthalimidopropansäure (134a)[114]

Aus 1.05 g (5.17 mmol) Aldehyd 133a erhielt man nach Vorschrift 12.11 ein gelbes Öl, das beim Trocknen im Ölpumpenvakuum zu 0.76 g (67.0%) Kristallen erstarrte. Umkristallisation aus $CHCl_3$/Pentan lieferte farblose Schuppen mit Schmp. 145-146.5°C {Lit.[114]: 149-150°C}.

$[\alpha]_D^{20}$ = 19.9 (c = 1.1, $CHCl_3$); 24.2 (c = 1.5, EtOH) {Lit.[114]: $[\alpha]_D^{20}$ = -23.9 (c = 1.5, EtOH) für ent-134a}

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.70 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH_3), 4.99 (q, J = 7 Hz, 1 H, 2-H), 7.66 und 7.76 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 11.04 (s, breit, COOH).

IR (KBr): 3260 (s, breit, OH), 3078 w, 3008 w, 2980 w, 2932 w, 1780 (s, C=O), 1761 (s, C=O), 1705 (s, C=O), 1408 s, 1349 m, 1202 m, 1080 m, 1027 m, 888 m, 729 m, 631 m cm^{-1}.

$C_{11}H_9NO_4$ (219.20) Ber. C 60.27 H 4.14 N 6.39
Ber. C 59.97 H 4.20 N 6.50

(R)-Alanin (118a)

Es wurde nach Lit.[115] verfahren:
370 mg (1.69 mmol) 134a und 0.1 g (2.2 mmol) Hydrazinhydrat wurden in 5 ml Ethanol 2 Std. rückflußerhitzt, danach 5 ml Aceton zugegeben und weitere 30 Min. gekocht. Das Solvens wurde i. Vak. entfernt, der zurückbleibende Festkörper in 10 ml Wasser aufgenommen, mit Eisessig bis pH 4 angesäuert und 1 Std. rückflußerhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde filtriert und

einrotiert. Umkristallisation des festen Rückstandes (130 mg, 85.8%) aus Wasser/Aceton ergab 97 mg 118a in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 305-309°C (Zers.) und $[\alpha]_D^{20}$ = -13.9 (c = 1.9, 1N HCl) {Lit.[99a]: Schmp. 291-293°C; $[\alpha]_D^{22}$ = -14.2 (c = 6, 1N HCl)}.

20.2 D-2-Aminobuttersäure (118b)

(2R,3S)- und (2R,3R)-2,3-Di-O-isopropyliden-3-phthalimido-pentan-1,2-diol (124b/125b)

10.00 g (62.42 mmol) Alkoholgemisch 11b/12b (86:14) wurden gemäß Vorschrift 12.8 mit 17.03 g (64.92 mmol) Triphenylphosphan, 9.56 g (65.0 mmol) Phthalimid und 11.00 g (63.16 mmol) Azodicarbonsäurediethylester in 100 ml THF bei -10°C umgesetzt. DC (Ea/H = 1:3): R_F(124b/125b) 0.33. Man erhielt nach Flashchromatographie 12.88 g (71.4%) rohen Festkörper, Umkristallisation aus Ethanol lieferte insgesamt 7.02 g (38.9%) diastereomerenreines 124b als farblose Prismen mit Schmp. 107-108°C.

124b:

^{1}H-NMR (270 MHZ, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.30 und 1.38 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.55 und 2.16 (je mc mit scharfer Feinstruktur, je 1H, $\underline{CH_2}CH_3$), 3.87 (dd, $J_{1,1'}$ = 8 Hz, $J_{1,2}$ = 5.5 Hz, 1H, 1-H), 4.18 (dd, $J_{1',1}$ = 8 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.13-4.25 (m, Feinstruktur verdeckt von 1'-H, 1H, 3-H), 4.76 (dt, $J_{2,1} \approx J_{2,1'} \approx$ 5.5-6 Hz, 1H, 2-H), 7.76 und

7.87 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3068 w, 3040 w, 2995 m, 2980 m, 2940 w, 2921 w, 2885 w, 1773 m, 1712 s (C=O), 1470 w, 1380 und 1370 (s, $C(CH_3)_2$), 1219 w, 1068 s, 849 m, 712 s cm^{-1}.

$C_{16}H_{19}NO_4$ (289.32) Ber. C 66.42 H 6.62 N 4.84

Gef. C 66.42 H 6.62 N 4.85

$[\alpha]_D^{20}$ = 1.8 (c = 2.1, $CHCl_3$)

In der Mutterlauge blieb ein 1:1-Gemisch aus 124b und 125b zurück. Dem ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 270 MHz) wurden die folgenden Signale für 125b entnommen: δ = 0.86 (t, J = 7.5 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.29 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), ca. 1.39-1.51 (m, verdeckt von s bei 1.45), 1.97-2.13 (m), 3.72 (dd, J = 6 und 8 Hz), 3.99 (dd, J = 6 und 8 Hz).

(2R,3R)-3-Phthalimidopentan-1,2-diol (131b)

4.00 g (13.8 mmol) 124b wurden nach Vorschrift 12.6 mit Methanol/Schwefelsäure gespalten. Wäßrige Aufarbeitung lieferte 3.18 g (92.4%) farbloses, sehr viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt wurde.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 1.75 (mc, 1H, $C\underline{H}_2CH_3$), 2.04 (mc, 1H, $C\underline{H}_2CH_3$), 3.28 (s, breit, 1H, OH), 3.55 (dd, $J_{1,1'}$ = 11 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz ,1H, 1-H), 3.70 (dd, $J_{1',1}$ = 11 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, 1H, 1'-H), 3.99 (s, breit, 1H, OH), 4.15 (mc mit Feinstruktur nach D_2O-Austausch, 1H,

2-H), 4.27 (ddd, J = 5 Hz, 8 Hz und 11 Hz, 1H, 3-H), 7.78 und 7.85 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

IR (Film): 3460 (s, breit, OH), 3063 w, 3038 w, 2978 m, 2940 m, 2882 w, 1770 m, 1708 (s, C=O), 1468 m, 1392 s, 1370 s, 1338 m, 1130 m, 1055 s, 900 m, 723 s cm^{-1}.

(R)-2-Phthalimidobutanal (133b)

Aus 2.63 g (10.6 mmol) 131b und 5.20 g (11.7 mmol) Bleitetra=acetat erhielt man nach Vorschrift 12.7 1.78 g (77.4%) Aldehyd 133b als leicht gelbes, sehr viskoses Öl.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 2.08 und 2.24 (jeweils mc mit scharfer Feinstruktur, je 1H, $\underline{CH_2}CH_3$), 4.64 (dd, $J_{2,3}$ = 5 Hz, $J_{2,3'}$ = 10 Hz, 1H, 2-H), 7.78 und 7.86 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 9.70 (s, 1H, C$\underline{H}$O).

$[\alpha]_D^{20}$ = 8.5 (c = 1.5, $CHCl_3$)

(R)-2-Phthalimidobuttersäure (134b)

Aus 1.59 g (7.32 mmol) 133b erhielt man nach Vorschrift 12.11 1.30 g (76.5%) rohe Kristalle. Umkristallisation aus Ether/Pentan ergab 1.11 g farblose Nadeln mit Schmp. 79-81.5°C.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 2.30 (quint., $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 7.5 Hz, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 4.87 (t, $J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 1H, 2-H), 7.81 und 7.90 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 10.61 (s, breit, COO$\underline{H}$).

IR (Film): 3470 (s, breit, OH), 2993, 2978, 2940, 2918, 2880 (alle w), 1771 s, 1718 (s, C=O), 1610 m, 1468 m, 1390 s, 1292 m, 1279 m, 1154 m, 1078 m, 1040 m, 900 m, 800 m, 751 m, 720 s, 641 m, 531 m cm^{-1}.

MS (80 eV, 70°C): m/e = 233 (M^+, 3%), 189 (M^+-CO_2, 12%), 188 ($C_{11}H_{10}NO_2^+$, 100%), 187 (2%), 160 ($C_9H_6NO_2^+$, 15%), 148 ($C_8H_6NO_2$, 11%), 130 ($C_8H_4NO^+$, 33%).

$C_{12}H_{11}NO_4$: Ber. 233.0692 Gef. 233.0690 (MS)
$[\alpha]_D^{20}$ = 23.9 (c = 2.1 in $CDCl_3$)

(R)-2-Aminobuttersäure (118b)

Hydrazinolyse von 0.85g (3.64 mmol) 134b mit 0.2 g (4.4 mmol) Hydrazinhydrat (vgl. Herstellung v. 118a) ergaben nach Umkristallisation des Rohproduktes aus Wasser/Aceton 0.31 g (83.6%) farblose Schuppen mit Schmp. >300°C und $[\alpha]_D^{20}$ = -7.8 (c = 4.0, H_2O) {Lit.[99b]: Schmp. >300°C; $[\alpha]_D^{20}$ = -7.9 (c = 4.0, H_2O)}.

^{1}H-NMR (250 MHz, D_2O): 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.91 (quint., $J_{2,3} = J_{3,4}$ = 7.5 Hz, 2H, $C\underline{H_2}CH_3$), 3.72 (t, $J_{2,3}$ = 7.5 Hz, 1H, 2-H).

$C_4H_9NO_2$ (103.12) Ber. C 46.59 H 8.80 N 13.58
Gef. C 46.09 H 8.73 N 13.56

20.3 D-Norvalin (118g)

(2R,3R)- und (2R,3S)-1,2-Di-O-isopropyliden-3-phthalimido-hexan-1,2-diol (124g/125g)

20.30 g (116.5 mmol) Alkohol 11g/12g (86:14, erhalten durch katalytische Hydrierung von 11e/12e) wurden gemäß 12.8 mit 31.00 g (118.2 mmol) Triphenylphosphan, 17.50 g (118.9 mmol) Phthalimid und 20.90 g (120.0 mmol) Azodicarbonsäurediethylester in THF bei -10°C umgesetzt. DC (Ea/H = 1:3): R_F 0.43(124g/125g); 0.57 (Triphenylphosphan und 130). Nach Flashchromatographie in mehreren Portionen erhielt man 26.20 g (76%) weiße Kristalle vom Schmp. 80-87°C.

HPLC-Analyse ergab ein Diastereomerenverhältnis 124g:125g von 10:90 (Porasil 10µ, (0.9x300), Ethylacetat/Hexan = 8:92, 1.5 ml/min., 55 bar, RT(125g) 9.84 Min, RT(124g) = 10.33 min. (UV-Detektion).

Nach fraktionierter Kristallisation aus Ethanol erhielt man insgesamt 15.10 g 124g in Form farbloser Prismen mit Schmp. 92.5-93.5°C, deren Isomerenreinheit durch HPLC-Analyse überprüft wurde.

124g:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, J = 7.5 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.28 und 1.37 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 1.21-1.40 (m, überlagert von s, 2H, 5-H, 4-H), 2.15 (mc, 1H, 4'-H), 3.84 (dd, $J_{1,1'}$ = 8.5 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, 1H, 1-H), 4.15 (dd, $J_{1',1}$ = 8.5 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.24 (ddd, $J_{3,4}$ = 3 Hz, $J_{3,4'}$ = 7 Hz, $J_{3,2}$

= 10 Hz, 1H, 3-H), 4.72 (dt, $J_{2,1} = J_{2,1'} = 6$ Hz, $J_{2,3} = 10$ Hz, 1H, 2-H), 7.80 und 7.91 (je mc, je 2H, Aromaten). Die Zuordnung wurde durch Einstrahlexperimente abgesichert.

^{1}H-NMR (270 MHz, 403 K, [D_6]-DMSO): δ = 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.22 (s, 3H) und 1.26 (s, 3H), 1.19-1.37 (m, verdeckt, 2H), 1.45-1.60 (m mit scharfer Feinstruktur, 1H), 1.99-2.15 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 5.5 und 8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 5.5 und 8 Hz, 1H), 4.19 (ddd, überlagert, J = 9 Hz, 3 Hz und 10 Hz, 1H), 4.60 (mc, 1H), 7.85 (s, 4H, Aromaten).
Im Spektrum bei 293 K erscheinen die Linien etwas unschärfer und das ddd wandert nach 4.11 ppm unter das dd bei 4.13.

IR (KBr):2960, 2930 und 2870 (alle m), 1765 m, 1705 s, 1460 w, 1384 (s, $C(CH_3)_2$), 1261 w, 1238 m, 1222 m, 1153 m, 1069 m, 842 m, 729 s cm^{-1}.

$C_{17}H_{21}NO_4$ (303.36) Ber. C 67.31 H 6.98 N 4.62
Gef. C 67.04 H 7.30 N 4.54

$[\alpha]_D^{20}$ = 1.8 (c = 1.0, $CHCl_3$)

125g ist im ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) an den beiden dd bei δ = 3.72 (J = 6 Hz und 8 Hz) und 3.99 (J = 6 und 8 Hz) für 1-H und 1'-H zu erkennen.

130 wurde aus den vereinigten Vorfraktionen bei 80-100°C Badtemp./18 Torr abdestilliert. Man erhielt 1.73 g (10.4%) farbloses, mobiles Öl von charakteristischem Geruch, das sich nach längerem Stehen im verschlossenen Gefäß grün färbte. Laut ^{1}H-NMR lagen cis und trans-130 im Verhältnis 18:82 vor.

cis/trans-130:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) für trans-Isomeres: δ = 1.01 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.34 und 1.38 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$, überl. v. Verunreinigungen),, 1.98-2.16 (m, 2H, 5-H), 3.55 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 6 Hz und 8 Hz, überl. von m, insges. 2-3 H), 4.40-4.52 (m, 2H), 5.43 (dd, mit Feinstruktur, J = 16 Hz und 8 Hz, 1H, 5.82 (dt, J = 16 Hz und = 6 Hz, 1H, 4-H). cis-Isomeres: δ = 5.63 (dt, J = 11 Hz und und 7 Hz, 4-H)

(2R,3R)-3-Phthalimidohexan-1,2-diol (131g)

Aus 4.00 g (13.2 mmol) 124g erhielt man gemäß Vorschrift 12.6 (Methanol/Schwefelsäure) 3.10 g (86.0%) farblosen Sirup, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$), 1.28 (mc, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$), 1.67 (mc, 1H, 4-H), 2.07 (mc, 1H, 4'-H), 2.91 (t, J = 6 Hz, 1H, OH), 3.58 (ddd, 1H, $J_{1,1'}$ = 9 Hz, $J_{1,2}$ = 5 Hz, J(1,OH) = 6 Hz, 1H, 1-H), 3.66 (ddd, $J_{1,1'}$ = 9 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, $J_{1',OH}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 3.85 (d, J = 8 Hz, 1H, OH), 4.10 (mc, 1H), 4.39 (ddd, J = 5 Hz, 6 Hz und 10 Hz, 1H), 7.72 und 7.87 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.6 (c = 1.0 in $CHCl_3$)

(2R)-Phthalimidopentanal (133g)

2.90 g (11.0 mmol) Glykol 131g wurden nach 12.7 mit 5.40 g (12.1 mmol) Bleitetraacetat oxidiert. Man erhielt nach mehr=

stündigem Trocknen im Ölpumpenvakuum 2.27 g (89.3%) Aldehyd als gelbstichigen, sehr viskosen Sirup mit $[\alpha]_D^{20}$ = -17.8 (c = 1.0, $CHCl_3$). Nach Flashchromatographie (Ea/H = 1:3) wurde 133g als farbloses, zähes Öl mit $[\alpha]_D^{20}$ = -18.0 (c = 1.0, $CHCl_3$) gewonnen.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.40 (sext., J = 7 Hz, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.15 (mc, 2-H, 3-H), 4.73 (dd, $J_{2,3}$ = 6 Hz, $J_{2,3'}$ = 9 Hz, 1H, 2-H), 7.85 und 7.95 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 9.71 (s, 1H, $\underline{CH}O$).

IR(Film): 3050 w, 3031 w, 2960 m, 2938 m, 2872 m, 1772 (s, C=O), 1710 (vs, C=O), 1610 w, 1468 m, 1382 vs, 1338 (s, Schulter), 1192 w, 1174 w, 1150 m, 1053 s, 879 m, 797 w, 722 s cm^{-1}.

(R)-2-Phthalimidopentansäure (134g)

2.14 g (9.25 mmol) 133a , gelöst in 10 ml Aceton, wurden gemäß Vorschrift 12.11 umgesetzt. Man erhielt nach Abziehen des Lö= sungsmittels zunächst 1.80 g (79.0%) gelbliches Öl, aus dem mit Ether/Pentan farblose Prismen mit Schmp. 71-72°C gewonnen wur= den.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, J = 7 Hz, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$), 1.36 (sext., $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 7 Hz, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.16 und 2.32 (je mc mit scharfer Feinstruktur, je 1H, 3-H, 3'-H), 4.94 (dd, $J_{2,3}$ = 5 Hz, $J_{2,3'}$ = 11 Hz, 1H, 2-H), 7.79 und 7.95 (je mc, je 2H, Aromaten-H), ca. 6.60-8.40 (erhöhte Grundlinie, D_2O-aktiv, 1H, COOH).

IR(KBr): 3440 (s, breit, OH), 3062 w, 3030 w, 2965 w, 2870 w, 1773 (m, C=O), 1705 (vs, C=O), 1610 w, 1465 w, 1383 s, 1278 s, 1152 1082 1049 928 (alle w), 718 m cm^{-1}.

$C_{13}H_{13}NO_4$ (247.25) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67
Gef. C 62.86 H 5.40 N 5.60

$[\alpha]_D^{20}$ = 15.8 (c = 1.0 in $CHCl_3$)

(R)-2-Aminopentansäure {(R)-Norvalin, 118g}

1.50 g (6.07 mmol) 134g wurden mit 0.4g (8.0 mmol) Hydrazin-hydrat gespalten (Durchführung und Aufarbeitung siehe bei 118a). Umkrisallisation des Rohproduktes aus Wasser/Ethanol lieferte 0.67 g (94.3%) analysenreines D-Norvalin (118g) mit Schmp. >300°C und $[\alpha]_D^{20}$ = -23.6 (c = 2.0, 2N HCl) {Lit.[101]: Schmp. >300 C., $[\alpha]_D^{20}$ = -25.0 (c = 2.0, 2N HCl)}.

^{1}H-NMR (250 MHz, D_2O): δ = 0.93 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 1.39 (sext., $J_{3,4} = J_{4,5}$ = 7 Hz, 2H, 4-H), 1.82 (mc, 2H, 3-H), 3.74 (t, $J_{2,3}$ = 6 Hz, 1H, 2-H).

IR (KBr): 3000 (m, breit), 2960 s, 2870 s, 1580 s, 1510 s, 1410 s cm^{-1}.

$C_5H_{11}NO_2$ (117.15): Ber. C 51.26 H 9.47 N 11.96
Gef. C 51.23 H 9.51 N 11.98

20.4 D-Allylglycin (118e)

(2R,3R)- und (2R,3S)-2,3-Di-O-isopropyliden-3-phthalimido hex-5-en-1,2-diol (124e/125e) und cis- bzw. trans-(R)-1,2-Di-O-isopropylidenhexa-3,5-dien-1,2-diol (128 und 129)

a) Aus diastereomerenreinem 11e:

4.00 g (23.2 mmol) 11e wurden gemäß Vorschrift 12.8 mit 6.20 g (23.6 mmol) Triphenylphosphan, 3.52 g (23.9 mmol) Phthalimid und 4.05 g (23.3 mmol) Azodicarbonsäurediethylester in Toluol bei -10°C zur Reaktion gebracht. Im DC (Ea/H = 1:2) waren nach 18 Std. Rühren bei Raumtemperatur zwei Produkte zu erkennen: R_F 0.26 (124e) und 0.54 (128/129). Durch Flashchromatographie wurden 2.52 g (36.0%) 124e in Form farbloser Prismen mit Schmp. 83-85°C und 1.25 g (34.9%) 128/129 (85:15 lt. ^{1}H-NMR) als farbloses, sehr flüchtiges Öl von charakteristischem Geruch erhalten. Zur Analyse wurde 124e aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert: Schmp. 87-87.5°C.

Umsetzung von 1.80 g (10.5 mmol) 11e in THF bei -10°C ergab mit 1.12 g (36.0%) 124e und 0.53g (32.9%) 128/129 ein annähernd identisches Produktverhältnis.

b) Aus dem Alkoholgemisch 11e/12e

Es wurden Eduktmengen bis zu 61.00 g (354.1 mmol) in THF umgesetzt. Die Ausbeuten an 124e/125e lagen zwischen 31.4% und 38.8%. Vorsichtige fraktionierte Kristallisation aus Ethanol lieferte 23.0% bis 29.4% isomerenreines 124e.

124e:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 und 1.38 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 2.33 (ddd, $J_{4,4'}$ = 16 Hz, $J_{3,4}$ = 4 Hz, $J_{4,5}$ = 5 Hz, 1H, 4-H), 2.86 (ddd, $J_{4',4}$ = 16 Hz, $J_{4',3}$ = 11 Hz, $J_{4',5}$ = 9 Hz, 1H, 4'-H), 3.88 (dd, $J_{1,1'}$ = 8.5 Hz, $J_{1,2}$ = 5 Hz, 1H, 1-H), 4.15 (dd, $J_{1',1}$ = 8.5 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.32 (ddd, $J_{3,2}$ = 9 Hz, $J_{3,4}$ = 4 Hz, $J_{3,4'}$ = 11 Hz, 1H, 3-H), 4.74 (ddd, $J_{2,3}$ = 9 Hz, $J_{2,1}$ = 5 Hz, $J_{2,1'}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 4.96 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.10 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.67 (dddd, $J_{5,6}$ = 10 Hz, $J_{5,6'}$ = 17 Hz, $J_{5,4}$ = 5 Hz, $J_{5,4'}$ = 9 Hz, 1H, 5-H), 7.70 und 7.80 (je dd, J = 3 Hz und 6 Hz, je 2H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3095 w,3080 w, 2998 m, 2948 m, 2892 w, 1776 m und 1720 s (C=O), 1647 w, 1618 w, 1474 w, 1448 w, 1390 s, 1216 m, 1161 m, 1102 m, 1071 m, 942 m, 854 m, 724 s, 650 w, 621 w, 611 w, 552 w, 536 m cm^{-1}.

$C_{17}H_{19}NO_4$ (301.34) Ber. C 67.76 H 6.35 N 4.65

Gef. C 67.81 H 6.23 N 4.73

$[\alpha]_D^{20}$ = 2.1 (c = 1.0, $CHCl_3$)

125e ist im ^{1}H-NMR des 124e/125e-Gemisches an den beiden Doppeldubletts bei δ = 3.68 und 3.96 (1-H und 1'-H) zu erkennen.

128/129-Gemisch (85:15):

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) für 128: δ = 1.40 und 1.44 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.58 (t, $J_{1,1'} = J_{1,2}$ = 8 Hz, 1H, 1-H), 4.09 (dd,

$J_{1',1}$ = 8 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.52 (dt, $J_{2,3}$ = $J_{2,1}$ = 8 Hz, $J_{2,1'}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 5.12 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, 6-H), 5.23 (d, $J_{6',5}$ = 16 Hz, 1H, 6'-H), 5.64 (dd, $J_{3,2}$ = 8 Hz, $J_{3,4}$ = 15 Hz, 1H, 3-H), 6.20-6.42 (m, 2H, 4-H, 5-H).

Signale für 129: δ = 3.54 (t, J = 8 Hz, 1-H), 4.98 (dt, J = 6 Hz und 8 Hz, 2-H), 6.62 (dt, J = 11 Hz und 16 Hz, 1H, 5-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.77 und 26.56 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 69.35 (trans-C-1), 72.09 (cis-C-1), 76.55 (C-2), 109.25 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 118.18 (trans), 119.76 (cis), 128.80 (cis), 130.74 (trans), 131.42 (cis), 132.76 (cis), 133.69 (trans), 135.90 (trans).

MS (80 eV, 100°C): m/e = 154 (M^+, 16%), 140 (4%), 139 (M^+-CH_3, 46%), 124 (15%), 109 (14%), 101 (2%), 97 (8%), 96 (15%), 95 (14), 83 (3%), 82 (2%), 81 (15%), 80 (6%), 79 (43%), 78 (6%), 77 (11%), 73 (4%), 72 (8%), 69 (4%), 68 (12%), 67 (4%), 66 (19%), 65 (10%), 59 (11%), 54 (25%), 53 (9%), 43 (100%).

$C_9H_{14}O_2$ Ber. 154.09938 Gef. 154.0996

IR (Film): 3100 w und 3055 w, 3000 s, 2945 m und 2880 m, 1610 m, 1460 w, 1383 s und 1375 s ($C(CH_3)_2$), 1250 s, 1220 s, 1160 s, 1129 w, 1065 s (C-O), 1030 m, 1010 s, 960 w, 913 m, 870 s, 842 w, 795 w cm^{-1}.

$C_9H_{14}O_2$ (154.21) Ber. C 70.10 H 9.15 C/H = 7.58

Gef. C 38.15 H 5.03 C/H = 7.66

$[\alpha]_D^{20}$ = 22.4 (c = 22.4, $CHCl_3$)

(2R,3R)-3-Phthalimidohex-5-en-1,2-diol (131e)

Aus 2.40 g (7.96 mmol) 124e wurden gemäß Vorschrift 12.6 durch Hydrolyse in Methanol/Schwefelsäure 1.95 g (93.7%) farbloser, extrem viskoser Sirup gewonnen, der nach 2 Std. Trocknen im Ölpumpenvakuum (40°C Badtemp.) ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.52 (verbreitertes dt, $J_{4,4'}$ = 15 Hz, $J_{4,3} = J_{4,5}$ = 5 Hz, 1H, 4-H), 2.82 (verbreitertes dt, $J_{4',4}$ = 15 Hz, $J_{4',3} = J_{4',5}$ = 10-11 Hz, 1H, 4'-H), 3.04 (t, J = 7 Hz, 1H, OH), 3.56 (ddd, $J_{1,1'}$ = 11 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, $J_{1,OH}$ = 7 Hz, 1H, 1-H), 3.68 (ddd, $J_{1',1}$ = 11 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, $J_{1',OH}$ = 7 Hz, 1H, 1'-H), 3.96 (d, J = 7 Hz, 1H, OH), 4.14 (ddd, erscheint als breites q nach D_2O-Austausch, $J_{2,3}$ = 5 Hz, $J_{2,1}$ = 6 Hz, $J_{2,1'}$ = 4 Hz, 1H, 2-H), 4.49 (dt, $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 5 Hz, $J_{3,4}$ = 11 Hz, 1H, 3-H), 4.96 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, 6-H), 5.04 (d, $J_{6',5}$ = 18 Hz, 1H, 6'-H), 5.70 (dddd, $J_{5,4}$ = 5 Hz, $J_{5,4'}$ = 11 Hz, $J_{5,6}$ = 10 Hz, $J_{5,6'}$ = 18 Hz, 1H, 5-H), 7.76 und 7.84 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

$[\alpha]_D^{20}$ = -8.2 (c = 1.1 in $CHCl_3$)

(2R)-2-Phthalimidopent-5-enal (133e)

1.85 g (7.01 mmol) Diol 131e wurden gemäß 12.7 mit 3.30 g (7.45 mmol) Bleitetraacetat gespalten. Nach Aufarbeitung erhielt man 1.22 g (76.0%) 133e als viskoses, leicht gelbes Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.74-2.88 (m, 1H, 3-H), 2.94-3.06 (m, 1H, 3'-H), 4.81 (dd, $J_{2,3}$ = 10.5 Hz, $J_{2,3'}$ = 4.5 Hz, 1H, 2-H), 5.03 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 10 Hz, 1H, 5-H), 5.08 (d, $J_{5',4}$ = 18

Hz, 1H, 5'-H), 5.70-5.88 (m, 1H, 4-H), 7.80 und 7.88 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 9.74 (s, 1H, CHO).

MS (80 eV, 100°C): m/e = 229 (M^+, 1%), 203 (1%), 202 (9%, M^+-C_2H_3), 201 (64%, M^+-CO), 200 (100%, M^+-CHO), 188 (4%, M^+-C_3H_5), 187 (1%), 186 (8%), 184 (1%), 183 (7%), 182 (31%), 175 (4%), 174 (2%), 173 (6%), 172 (3%), 161 (5%), 160 (40%), 155 (2%), 154 (5%), 148 (5%), 147 (5%), 132 (5%), 130 (19%), 105 (8%), 104 (14%), 102 (6%), 77 (10%), 76 (18%), 75 (6%), 74 (5%).

$C_{13}H_{11}NO_3$ Ber. 229.073894 Gef. 229.074336 (MS)

$[\alpha]_D^{20}$ = 3.6 (c = 1.4, $CHCl_3$)

(R)-2-Phthalimidopent-4-ensäure (134e)

0.99 g (4.32 mmol) Aldehyd 133e wurden gemäß Vorschrift 12.11 oxidiert. Nach Aufarbeitung erhielt man 0.87 g (82.1%) rohe Kristalle, Umkristallisation aus Ether/Pentan lieferte 0.81 g farblose Prismen mit Schmp. 98-99°C.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.86-3.18 (m, 2H, 3-H), 5.03 (d, $J_{5,4}$ = 11 Hz, 1H, 5-H), 5.09 (d, $J_{5',4}$ = 17 Hz, 1H, 5'-H), ca. 4.95-5.14 (von 5-H verdecktes Signal, 1H, 2-H), 5.64-5.82 (m, 1H, 4-H), 7.76 und 7.86 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 10.74 (s, breit, 1H, COOH).

$C_{13}H_{11}NO_4$ (245.23) Ber. C 63.67 H 4.52 N 5.71
Gef. C 63.62 H 4.51 N 5.70

$[\alpha]_D^{20}$ = 31.1 (c = 1.2, $CHCl_3$)

(R)-2-Aminopent-4-ensäure {(R)-Allylglycin, 118e}

0.70 g (2.85 mmol) 134e wurden mit 0.18 g (3.6 mmol) Hydrazin-hydrat gespalten (Durchführung und Aufarbeitung siehe 118a) Man erhielt nach Umkristallisation aus Wasser/Ethanol 0.27 g (82.2%) farblose Nadeln mit Schmp. 250-257°C (Zers.) und $[\alpha]_D^{20}$ = 37.9 (c = 1.3, H_2O) {Lit.[100]: Schmp. 252-257°C, (Zers.); $[\alpha]_D^{24}$ = 37.8 (c = 4, H_2O)}

^{1}H-NMR (270 MHz, D_2O): δ = 2.55-2.78 (m mit scharfer Feinstruktur, 2H, 3-H und 3'-H), 3.84 (dd, $J_{2,3}$ = 5.5 Hz, $J_{2,3'}$ = 6 Hz, 1H, 2-H), 5.33 (d, $J_{5,4}$ = 10 Hz, 1H, cis-5-H), 5.35 (d, $J_{5',4}$ = 17 Hz, 1H, 5'-H), 5.73-5.92 (m, 1H, 4-H).

IR (KBr): 3410 (m, breit), ca. 3300 - 2400: breite Bande mit Maxima bei 3091 s, 2992 s, 2941 s und 2621 m (NH und CH), 2310 (w, br), 1645 (s, Schulter), 1616 s, 1599 s, 1515 s, 1442 m, 1430 m, 1410 s, 1312 w, 1351 w, 1368 w, 1295 w, 1162 w, 1001 w, 926 und 920 (w, Dublett), 855 w, 720 w, 628 w, 543 m cm^{-1}.

$C_5H_9NO_2$ (115.13) Ber. C 52.16 H 7.88 N 12.17
Gef. C 52.13 H 7.83 N 12.12

20.5 D-Vinylglycin (118d)

(2R,3R)- und (2R,3S)-1,2-Di-O-isopropyliden-3-phthalimido-1,2-diol (124d/125d)

31.50 g (199.1 mmol) Alkoholgemisch 11d/12d (60:40) in 700 ml

THF wurden gemäß Vorschrift 12.8 bei -10°C mit 52.50 g (200.2 mmol) Triphenylphosphan, 29.30 g (199.1 mmol) Phthalimid und 35.00 g (198.7 mmol) Azodicarbonsäurediethylester umgesetzt. Nach 14 Std. Rühren bei Raumtemp. waren im DC (Ea/H = 1:2) neben Triphenylphosphinoxid folgende Komponenten zu erkennen: R_F 0.38 (nicht umgesetztes Phthalimid, 11d/12d, 127); 0.47 (124d/125d), 0.59 (Triphenylphosphan und Dien 126). Nach Abro= tieren des Lösungsmittels wurde der erhaltene Kristallkuchen (ca. 160 g) durch Flashchromatographie getrennt (4 bis 5 Durch= gänge). Man erhielt so 27.92 g (48.8%) 124/125-Gemisch in Form farbloser Prismen mit Schmp. 94-99°C., das ohne weitere Rei= nigung in der folgenden Stufe eingesetzt wurden.

Analytische HPLC: Ethylacetat/Hexan 20:80, Porasil 10µ (3.9x 300), 1.5 ml/min., 59 bar, RT(124d) 4.52 min., RT(125d) 4.84 min., 124d:125d = 59.4 : 40.6 (UV-Detektion).

Bei mehreren Wiederholungen dieses Ansatzes lag die Ausbeute zwischen 32.7% und 51.1%.
Diastereomerenreines 124d erhielt man durch wiederholtes Kri= stallieren aus Ethanol in Form farbloser Prismen mit Schmp. 106.5-107°C.

124d:
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.28 und 1.39 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.88 (dd, $J_{1,1'}$ = 9 Hz, $J_{1,2}$ = 4.5 Hz, 1H, 1-H), 4.06 (dd, $J_{1',1}$ = 9 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, 1H, 1'-H), 4.69 (t, $J_{2,3} = J_{3,4}$ = 9 Hz, 1H, 3-H), 4.81 (ddd, $J_{1,2}$ = 4.5 Hz, $J_{1',2}$ = 6 Hz, $J_{3,4}$ = 8 Hz, 1H, 2-H), 5.26 (d, $J_{5,4}$ = 10 Hz, 1H, cis-5-H), 5.35 (d, $J_{5',4}$

= 17 Hz, 1H, trans-5-H), 6.14 (ddd, $J_{4,5}$ = 10 Hz, $J_{4,5'}$ = 17 Hz, $J_{4,3}$ = 8 Hz, 1H, 4-H), 7.65 und 7.77 (je mc, je 2H, Aromaten-H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 25.32 und 26.77 ($C(\underline{C}H_3)_2$), 57.48 (C-1), 66.95 (C-2), 73.90 (C-3), 109.99 ($\underline{C}(CH_3)_2$), 120.72 (C-5), 123.18 (C-4), 131.64, 131.95, 133.80, 167.83 (C=O).

IR (KBr): 3080 m, 3048 m, 3010 m, 2998 m, 2940 s, 2870 m, 1738 und 1712 (s, C=O), 1608 w, 1591 w, 1502 m, 1460 m, 1419 m, 1400 m, 1388 m, 1339 m, 1300 s, 1254 s, 1240 s, 1189 s, 1100 m, 1069 m, 1022 m, 951 m, 862 w, 790 m, 780 m, 736 s, 708 s cm^{-1}.

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287.32) Ber. C 66.87 H 5.96 N 4.88
Gef. C 66.61 H 5.92 N 4.89

$[\alpha]_D^{20}$ = 42.9 (c = 1.6, $CHCl_3$)

124d/125d-Gemisch:
^{1}H-NMR-Signale für 125d: δ = 1.38 und 1.46 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 3.76 (dd, $J_{1,1'}$ = 9 Hz, $J_{1,2}$ = 4.5 Hz, 1H), 4.00(dd, $J_{1',1}$ = 9 Hz, $J_{1',2}$ = 5.5 Hz, 1H, 1'-H), 4.74 (t, überlagert von t für 124d, $J_{3,2} = J_{3,4}$ = 8 Hz, 1H, 3-H), ca. 4.83 (mc, überlagert von ddd für 124d, 1H, 2-H), 6.32 (ddd, $J_{4,5}$ = 10 Hz, $J_{4,5'}$ = 17 Hz, $J_{4,3}$ = 7 Hz, 1H, 4-H).

Nebenprodukte:
Aus der Fraktion mit R_F 0.59 wurden bei 18 Torr/60°C Badtemp. 0.54 g farbloses Öl abdestilliert, dem aufgrund der ^{1}H-NMR-Signale die Struktur 126 (1,2-Di-O-isopropylidenpenta-2,5-dien-1,2-diol) zugeordnet wurde. Die Verbindung hatte den cha=

rakteristischen olefinischen Geruch und färbte sich nach einigen Stunden grün.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46 und 1.48 (je s, je 3H, $C(CH_3)_2$), 4.52 und 4.66 (je verbreitertes s, 1H), 4.82 (verbr. t, J = 10 Hz), 4.98 (verbr. dd, J = 17 Hz und 10 Hz), 5.95-6.16 (m), 6.60 (dt, J = 17 Hz und 10 Hz); aufgrund der teilweise erhöhten Grundlinie (Teilpolymerisat) konnte keine genaue Integration vorgenommen werden (das Verhältnis von $C(CH_3)_2$ zu den übrigen H beträgt 1:1). Auch über das cis:trans-Verhältnis konnte keine Aussage gemacht werden.

Die Fraktion mit R_F 0.38 enthielt Phthalimid, 11d/12d und das Olefin 127 (1,2-Di-O-isopropyliden-5-phthalimidopent-3-en-1,2-diol); die Komponenten wurden nicht weiter aufgetrennt. Die Zuordnung der Struktur 127 (S_N2'-Produkt) erfolgte anhand der ^{1}H-NMR-Signale des erhaltenen Gemisches und erscheint aufgrund von Literaturbefunden[98] plausibel.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$), Signale für 127: δ = 1.37 und 1.40 ($C(CH_3)_2$), 3.58 (t, J = 8 Hz, 1-H), 4.32 (d, J = 8 Hz, CH_2N), 4.50 (q, J = 6.5 Hz, 2-H), 5.75-6.00 (überdeckt v. Signalen f. 11d/12d, 4-H, 5-H).

(2R,3R)- und (2R,3S)-3-Phthalimidopent-4-en-1,2-diol (131d und 132d)

22.00 g (76.6 mmol) 131d/132d wurden gemäß Vorschrift 12.6 (Methanol/Schwefelsäure) gespalten. Nach wäßriger Aufarbeitung erhielt man 17.20 g (90.8%) farbloses, sehr zähes Öl, das zur

Umkristallisation in ca. 70 ml Benzol erhitzt wurde. Aus der Lösung schieden sich nach 2 Tagen bei 5°C 6.96 g 131d in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 114-115°C ab. Aus der eingeengten Mutterlauge kristallisierten noch einmal 1.12 g reines 131d, so daß insgesamt 8.08 g (42.7% bezogen auf eingesetztes 124d/125d-Gemisch) 131d gewonnen werden konnten.

Analytische HPLC: Isopropanol/Hexan = 5:95, Porasil 10µ (3.9x 300mm), 2ml/min, 65 bar, RT(131d) 17.30 min., RT(132d) 18.29 min.

131d:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.30 (t, J = 7.5 Hz, 1H, OH), 3.56 (ddd, $J_{1,1'}$ = 1.5 Hz, $J_{1,2}$ = 6 Hz, $J_{1,OH}$ = 7.5 Hz, 1H, 1-H), 3.70 (ddd, $J_{1',1}$ = 11.5 Hz, $J_{1',2}$ = 4 Hz, $J_{1',OH}$ = 7.5 Hz, 1H, 1'-H), 4.10 (s, breit, 1H, OH), 4.29 (ddd, $J_{2,3}$ = 9 Hz, $J_{2,1}$ = 6 Hz, $J_{2,1'}$ = 4 Hz, 1H, 2-H), 4.82 (t, $J_{3,4}$ = $J_{3,2}$ = 9 Hz, 1H, 3-H), 5.23 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 10 Hz, 1H, cis-5-H), 5.30 (d, $J_{5',4}$ = 17 Hz, 1H, trans-5-H), 6.16 (ddd, $J_{4,5}$ =10 Hz, $J_{4,5'}$ = 17 Hz, $J_{4,3}$ = 9 Hz, 7.65 und 7.72 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3480 (s, br., OH), 3305 (s, br., OH), 3086 w, 2980, 2965, 2940 und 2905 (alle w), 1775 w, 1745 (vs, C=O), 1653 w, 1620 w, 1475 m, 1390 s, 1365 (s, Schulter), 1339 m, 1292 m, 1220 m, 1120 s, 1082 m, 1048 m, 1010 m, 980 w, 955 m, 914 m, 890 m, 808 w, 770 m, 725 s, 696 m, 652 m, 540 w cm^{-1}.

$C_{13}H_{13}NO_4$ (247.25) Ber. C 63.15 H 5.30 N 5.67

Gef. C 62.89 H 5.35 N 5.52

$[\alpha]_D^{20}$ = 49.5 (c = 1.0, $CHCl_3$)

131d/132d-Gemisch:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$), Signale für 132d: δ = ca. 3.53 und ca. 3.66 (überlagert von dd für 131d, 1-H und 1'-H), 4.22 (m, 1H, 2-H), 4.77 (t, überlagert, $J_{3,4} = J_{3,2}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 5.18-5.34 (zwei d, überlagert, 2H, 5-H, 5'-H), 6.18-6.31 (m, 1H, 4-H).

(R)-2-Phthalimido-3-butenal (133d) und 2-Phthalimido-2-butenal (135)

a) Durch Criegee-Spaltung

2.00 g (8.09 mmol) 131d wurden in Benzol suspendiert und gemäß Vorschrift 12.7 mit 3.78 g (8.53 mmol) Bleitetraacetat wie gewohnt gespalten und wäßrig aufgearbeitet. Beim Abrotieren des Lösungsmittels wurde eine Badtemp. von 30°C nicht überschritten. Ausbeute 1.31 g (75.3% roh, mit Lösungsmittelresten) gelbliches Öl. Da 131d sich ungewöhnlich rasch zersetzte, wurde die Substanz umgehend weiteroxidiert, nicht mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel nur unvollständig abrotiert.

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.25 (d, $J_{2,3}$ = 8 Hz, 1H, 2-H), 5.36 (d, $J_{4,3}$ = 17 Hz, 1H, trans-4-H), 5.43 (d, $J_{4'3}$ = 11 Hz, 1H, 4'-H), 6.00-6.70 (m, 1H, 3-H), 7.77 (mc, 4H, Aromaten-H), 9.66 (s, 1H, CHO).

Beim Versuch, 1.10 g 133d durch Flashchromatographie zu reinigen, (Essigester/Hexan = 1:2, R_F im DC 0.33), wurden 0.98 g des konjugierten Aldehyds 135 als zähflüssiges, farbloses Öl gewonnen.

135:

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.01 (d, J = 7 Hz, 3H, CH_3), 7.22 (q, J = 7 Hz, 1H, 3-H), 7.72 und 7.84 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 9.45 (s, 1H, CHO).

IR (Film): 3080 w, 2885 w, 2822 w, 1792 m, 1772 s, 1725 s, 1698 s, 1660 s, 1615 m, 1471 m, 1414 s, 1378 s, 1312 s, 1226m, 1178 w, 1120 m, 1090 m, 893s, 735 s, 707 w, 682 w, 539 w, 518 w cm^{-1}.

$C_{12}H_9NO_3$ (215.21) Ber. C 66.97 H 4.21 N 6.51
Gef. C 66.07 H 4.26 N 6.26

b) Durch Periodatspaltung

0.60 g (2.43 mmol) 131d in 10 ml Methanol wurden mit einer Lösung von 0.54 g (2.52 mmol) Natriumperiodat in 10 ml H_2O versetzt und die Mischung über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach dieser Zeit war im DC kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Man nahm in Ether auf und extrahierte mit ges. Thiosulfatlösung und Wasser. Trocknen ($MgSO_4$) und Einrotieren lieferte 0.41 g (79.4%) 133d als gelbes Öl.

Die Umsetzung von 133d mit Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol/Ether bei -90°C sowie mit $NaBH_4$ in Methanol ergab lt. ^{1}H-NMR-Spektren in beiden Fällen ausschließlich Zersetzungsprodukte.

(R)-2-Phthalimido-3-butensäure (134d)

1.31 g (ca. 6.1 mmol) frisch bereitetes 133d in 20 ml Aceton/Ether (1:1) wurden mit einem Wasserbad gekühlt und gemäß Vorschrift 12.11 oxidiert und aufgearbeitet. Es wurden nach Einrotieren und 30minütigem Trocknen an der Ölpumpe 0.81 g (57.6%) gelblicher, sehr viskoser Sirup erhalten, der nicht zur Kristallisation zu bringen war.
Bei weiteren Ansätzen wurden Ausbeuten zwischen 39.8% und 56.4% (bezogen auf eingesetztes 131d) erzielt.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.30 (d, $J_{4,3}$ = 17 Hz, 1H, trans-4-H), 5.34 (s, $J_{4',3}$ = 10 Hz, 1H, cis-4-H), 5.43 (d, $J_{2,3}$ = 6.5 Hz, 1H, 2-H), 6.36 (ddd, $J_{3,4}$ = 17 Hz, $J_{3,4'}$ = 10 Hz, $J_{3,2}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 7.68 und 7.82 (je mc, je 2H, Aromaten-H), 9.20 (s, breit, 1H, COOH).

IR (Film): 3300-2700 (s, breit, OH), Maxima bei 3101 s, 3033 s und 2942 m, 1770 s, 1745 s, 1720 s, 1688 s , 1612 m, 1465 m, 1396 s, 1205 s, 1115 w, 1089 w, 1000 m, 949 w, 907 w, 725 s cm^{-1}.

$C_{12}H_9NO_4$ (231.21) Ber. C 62.34 H 3.92 N 6.06
Gef. C 62.21 H 3.83 N 5.92

$[\alpha]_D^{20}$ = 54.1 (c = 1.1, $CHCl_3$)

(R)-2-Phthalimido-3-butensäuremethylester (136)

0.65 g (2.81 mmol) 134d in 10 ml Ether wurden bei Raumtemp. bis zur anhaltenden Gelbfärbung mit etherischer Diazomethanlösung versetzt. Zugabe von 3 Tropfen Eisessig und Abziehen

des Lösungsmittels lieferte 0.70 g gelbes Öl, das durch Flash=chromatographie gereinigt wurde. DC (Ea/H = 1:2): R_F = 0.36. Ausbeute 0.64 g (92.8%) farblose Nadeln mit Schmp. 76-77°C (Umkristallisation aus $CHCl_3$/Pentan).

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.76 (s, 3H, CH_3), 5.30 (d, $J_{4,3}$ = 17 Hz, 1H, trans-4-H), 5.32 (d, $J_{4',3}$ = 10 Hz, 1H, cis-4-H), 5.39 (d, $J_{2,3}$ = 6.5 Hz, 1H, 2-H), 6.36 (ddd, $J_{4,3}$ = 17 Hz, $J_{4',3}$ = 10 Hz, $J_{3,2}$ = 6.5 Hz, 1H, 3-H), 7.72 und 7.84 (je mc, je 2H, Aromaten-H).

IR (KBr): 3025 w, 2962 w, 2930 w und 2857 w, 1775 m, 1749 s, 1718 s, 1645 w, 1610 w, 1441 w, 1390 s, 1335 w, 1280 m, 1239 m, 1106 w, 1028 w, 940 w, 908 w, 750 w, 723 m, 680 w cm^{-1}.

$C_{13}H_{11}NO_4$ (245.24) Ber. C 63.67 H 4.52 N 5.71
Gef. C 63.47 H 4.63 N 5.71

$[\alpha]_D^{20}$ = 64.5 (c = 1.1, $CHCl_3$)

(R)-2-Amino-3-butensäure {(R)-Vinylglycin (118d)}

1.36 g (5.88 mmol) 134d in 10 ml Ethanol wurden mit 0.3 g (6.0 mmol) Hydrazinhydrat gespalten (vgl. 118a). Nach Extrak=tion der wäßrigen Lösung von 118d mit $CHCl_3$ und Abdestillie=ren des Wassers bei 1 Torr/45°C Badtemp. verblieb 0.72 g brauner Sirup, der nach Zugabe von Aceton durchkristallisierte. Absaugen lieferte 0.52 g (87.4%) rohe Kristalle. Umkristallisation aus Wasser/Aceton ergab 0.36 g feine, leicht gelbe Nadeln mit Schmp. 198-209°C und $[\alpha]_D^{20}$ = -49.5 (c = 1.0, H_2O), -54.2 (c = 1.0,

2N HCl). Durch nochmaliges Umkristallisieren dieser Fraktion wurden 0.16 g farblose Nadeln mit $[\alpha]_D^{20}$ = -25.8 (c = 1.1, H_2O) gewonnen; in der Mutterlauge blieben 0.14 g (28.6%) farblose Nadeln mit Schmp. 213-215°C (Zers.) zurück.
$[\alpha]_D^{20}$ = -85.3 (c = 1.0, H_2O); -92.8 (c = 1.1, 2N HCl).
{Lit.[93a]: Schmp. 216-218°C (Zers.); $[\alpha]_D^{22}$ = -93.8 (c = 1.5, H_2O) für 83% ee}.

^{1}H-NMR (270 MHz, D_2O): δ = 4.24 (d, $J_{2,3}$ = 7 Hz, 1H, 2-H), 5.43 (d, $J_{4,3}$ = 17 Hz, 1H, 4-H), 5.44 (d, $J_{4',3}$ = 10 Hz, 1H, 4'-H), 5.93 (ddd, $J_{3,2}$ = 7 Hz, $J_{3,4}$ = 17 Hz, $J_{3,4'}$ = 10Hz, 1H, 3-H).

IR (KBr): ca 3300 - 2400 (vs, breit, mit Maxima bei 2970 und 2690, 2098 (m, breit), 1652 vs, 1585 vs, 1525 vs, 1426 s, 1392 s, 1354 s, 1382 m, 1120 m, 992 m, 935 und 920 m, 793 m, 668 m, 520 m, 476 m cm^{-1}.

$C_4H_7NO_2$ (101.11) Ber. C 47.52 H 6.98 N 13.85
Gef. C 47.75 H 7.00 N 13.86

(R)-Vinylglycin-Hydrochlorid (118d·HCl)

1.20 g (5.19 mmol) 134d wurden mit 0.3 g (6.2 mmol) Hydrazinhydrat wie oben beschrieben unter Argonatmosphäre umgesetzt. Nach Abziehen des Ethanols nahm man in 10 ml 2N HCl auf, saugte das Phthalhydrazid ab und entfernt das Lösungsmittel durch Destillation. Es verblieb ein brauner Festkörper, der mit Aceton zur Kristallisation gebracht wurde. Die rohen Kristalle wurden

von der dunkelbraunen Lösung abgetrennt und aus Ethanol/Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 0.14 g (19.6%) farblose, DC-reine Nadeln mit Schmp. 172-174°C (Zers.); $[\alpha]_D^{20}$ = -74.1 (c = 1.3, H_2O); -90.9 (c = 1.0, 2N HCl) {Lit.[93b]: Schmp. 175-177°C; $[\alpha]_D^{20}$ = 78.5 (c = 1.9, H_2O); 96 (c = 1, 2N HCl)}.

DC (n-Butanol/konz. Ammoniak/Wasser = 8:1:1), Whatman Nr. 1, R_F (118d·HCl) 0.21 (aufsteigend); rosa Fleck mit Ninhydrin. Die zur Drehwertmessung bereiteten Lösungen färbten sich innerhalb von 3 Std. gelb und wiesen im DC Verunreinigungen bei R_F 0.15, 0.28 und 0.60 auf (braun nach Besprühen mit Ninhydrin).

^{1}H-NMR (270 MHz, D_2O): δ = 4.78 (d, $J_{2,3}$ = 7 Hz, 1H, 2-H), 5.72 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 17 Hz, 1H, trans-4-H), 5.74 (d, 1H, $J_{4',3}$ = 10 Hz, cis-4-H), 6.15 (ddd, $J_{3,4}$ = 17 Hz, $J_{3,4'}$ = 10 Hz, $J_{3,2}$ = 7 Hz, 1H, 3-H).

IR (KBr): 3400-2300 (vs, breit) mit Maxima bei 3000, 2627, 2535 und 2428, 1969 m, 1747 vs, 1600 m, 1499 s, 1417 m, 1361 w, 1224 s, 1159 m, 1132 m, 990 w, 961 m, 818 m, 750 w, 635 w cm^{-1}.

$C_4H_8ClNO_2$ (137.57)	Ber. C 34.92	H 5.86	N 10.18
	Gef. C 34.18	H 6.22	N 10.72

Hydrierung von 134d zu 134b

0.46 g (1.99 mmol) 134d, gelöst in 30 ml Methanol wurden mit ca. 10 mg Pd/C (5%, Aldrich) versetzt und bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert. Nach 30 Min. waren ca. 40 ml Wasserstoff verbraucht (Ber. ca 44.6 ml). Filtration und Standardaufarbei=

tung lieferte 0.43 g (92.7%) 134b als semikristallines Mate= rial. Die nach Umkristallisation (Ether/Pentan) erhaltenen Pris= men stimmten in ihren spektroskopischen Eigenschaften mit der in Kap. 20.2 erhaltenen Substanz überein. $[\alpha]_D^{20}$ = 21.9 (c = 2.0, $CHCl_3$).

Spaltung von 136 mit Salzsäure: rac-134d

Zu 0.50 g (2.04 mmol) 136 wurden 10 ml Dioxan und 5 ml 6N HCl gegeben, das Gemisch am Rückfluß erhitzt und die Umsetzung per DC verfolgt. Nach 36 Std. war kein 136 mehr nachweisbar. Wäßrige Aufarbeitung ergab 0.41 g (89.2%) rohe Kristalle, die aus $CHCl_3$/Pentan umkristallisiert wurden. Man erhielt ra= cemisiertes 134d in Form farbloser Prismen mit Schmp. 108-113°C.

$C_{12}H_9NO_4$ (231.21) Ber. C 62.34 H 3.92 N 6.06
Gef. C 62.32 H 3.96 N 5.49

$[\alpha]_D^{20}$ = 7.8 (c = 1.2, $CHCl_3$)

Alle sonstigen physikalischen Daten stimmten mit dem Ver= gleichsmaterial überein.

Spaltung von 134d mit Salzsäure: rac-118d·HCl

0.87 g (3.76 mmol) 134d wurden in 10 ml 6N HCl 4 Std. am Rück= fluß erhitzt. Man ließ auf Raumtemp. abkühlen, saugte die ent= standene Phthalsäure ab und rotiere nach Zusatz von Ethanol ein. Der zurückbleibende Festkörper lieferte nach Umkristallisation

aus Ethanol/Wasser 355 mg (68.6%) farblose Nadeln mit Schmp. 170-182°C und $[\alpha]_D^{20}$ = -8.4 (c = 1.2, H_2O) {Lit.[92b]: Schmp. 185-187°C für rac-118d-Hydrochlorid}.
Die sonstigen physikalischen Daten stimmten mit denen von 118d überein.

21. Herstellung chiraler Derivate der 3-Aminoglutarsäure

(2R,3R)-1-Benzoyloxy-3-phthalimidohex-5-en-2-ol (145)

Unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoffatmosphäre wurden zu 18.50 g (70.80 mmol) Diol 131e, gelöst in 100 ml Pyridin, bei -10°C langsam 10.70 g, (76.10 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml Pyridin zugetropft. Nach beendeter Zugabe ließ man langsam auf Raumtemp. kommen und rührte weitere 16 Std.. DC (Ea/H = 1:2): R_F 0.29 (145), 0.40 (Dibenzoat 146). Aufnehmen in $CHCl_3$/Wasser (100 ml, v/v = 1:1), Extraktion mit 2N Schwefelsäure, Wasser, und ges. Bicarbonatlösung, Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 22.6 g sirupöses Rohprodukt. Durch Flashchromatographie wurden 18.16 g (70.2%) 145 als farbloses, sehr zähes Öl und 3.99 g 146 in Form farbloser Nadeln mit Schmp. 88-91°C isoliert.

145

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.62 (mc, 1H, 4-H), 2.84 (mc, 1H, 4-H), 4.12-4.50 (m, 4H), 4.43 (dt, J = 5 Hz und 6 Hz, 1H), 4.94 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.03 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz,

1H, trans-6-H), 5.65-5.86 (m, 1H, 5-H), 7.36 (t, J = 7 Hz, 2H, Benzoyl-H), 7.48 (t, J = 7 Hz, 1H, Benzoyl-H), 7.64 und 7.76 (je mc, je 2H, Phthalimid-H), 7.98 (d, J = 7 Hz, 2 H, Benzoyl-H).

IR (Film): 3460 (s, breit, OH), 3062, 3035, 3006 (alle w), 2980 w, 2958 w 2924 w, 1770 s, 1705 vs, 1640 w, 1611 und 1600 (w, Dublett), 1468 w, 1450 m, 1390 und 1369 (vs, Dublett), 1270 vs, 1177 m, 1112 vs, 1070 s, 1026 m, 995 m, 922 m, 874 m, 795 w, 712 s, 688 w, 531 m cm^{-1}.

MS (80 eV, 60°C): m/e = 365 (M^+, 2%), 324 ($M^+-C_3H_5$, 15%), 243 ($M^+-C_6H_5CO$, 7%), 231 (5%), 230 (28%), 201 (38%), 200 (100%), 187 (10%), 182 (16%), 165 (16%), 160 (36%), 149 (14%), 130 (15%), 105 ($C_6H_5CO^+$, 81%), 77 ($C_6H_5^+$, 24%), 53 (22%).

$C_{21}H_{19}NO_5$ Ber. 365.12631 Gef. 365.12646 (MS)

$C_{21}H_{19}NO_5$ (365.39) Ber. C 69.03 H 5.24 N 3.83
Gef. C 69.07 H 5.38 N 3.68

$[\alpha]_D^{20}$ = -7.4 (c = 3.1 in $CHCl_3$)

(4R,5R)-5,6-Dibenzoyloxy-4-phthalimidohex-1-en (146)

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.67 (mc, 1H, 3-H), 3.13 (mc, 1H, 3'-H), 4.57 (dd, $J_{6,6'}$ = 12 Hz, $J_{6,5}$ = 5 Hz, 1H, 6-H), 4.79 (dd, $J_{6',6}$ = 12 Hz, $J_{6',5}$ = 4 Hz, 1H, 6'-H), 4.90 (m, 1H, 4-H), 4.99 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.12 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.70 (mc, 1H, 2-H), 6.03 (ddd, $J_{5,6}$ = 5 Hz, $J_{5,6'}$ = 4 Hz, $J_{5,4}$ = 7 Hz, 1H, 5-H), 7.36 und 7.43 (je t, 7 Hz, je 1H, Benzoyl-H), 7.49 und 7.54 (je t, J = 7 Hz, je 2H, Benzoyl-H),

7.64 und 7.79 (je mc, je 2H, Phthalimid-H), 7.94 und 8.01 (je d, J = 7 Hz, je 2H, Benzoyl-H).

(2R,3S)-1-Benzoyloxy-3-phthalimido-2-O-(imidazylthiocarbonyl)-hex-5-en-1-ol (147)

Unter Feuchtigkeitsausschluß und Argonatmosphäre wurden 14.10 g (38.62 mmol) 145 und 14.50 g (ca. 2 Moläquiv.) N,N-Thiocarbonyldiimidazol (Aldrich, 90-95%ig) in 250 ml THF 4 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach weiteren 16 Std. Rühren bei Raumtemp. war vollständiger Umsatz erzielt. DC (Ea/H = 1:1): R_F 0.10 (TCDI), 0.34 (147), 0.45 (145). Nach Entfernen des Solvens i. Vak. nahm man den Rückstand in 100 ml Dichlormethan auf, extrahierte mit zweimal 30 ml 1N HCl, 20 ml ges. Bicarbonatlösung und 30 ml Wasser, trocknete ($MgSO_4$) und rotierte ein. Das so erhaltene Rohprodukt (gelber Sirup) wurde durch Flashchromatographie gereinigt. Nach Trocknen der eluierten Fraktionen (4 Std. bei 60°C) verblieben 15.93 g (91.5%) gelbes, hochviskoses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.71 (mc, 1H, 4-H), 3.15 (mc, 1 H, 4'-H), 4.61 (dd, $J_{1,1'}$ = 13 Hz, $J_{1,2}$ = 4 Hz, 1H, 1-H), 4.92 (dd, $J_{1',1}$ = 13 Hz, $J_{1',2}$ = 3 Hz, 1H, 1'-H), ca. 4.94-5.06 (m, überlagert von 1'-H und cis-6-H, 1H, 3-H), 5.03 (d, $J_{6,5}$ = 10 Hz, 1H, cis-6-H), 5.12 (d, $J_{6',5}$ = 17 Hz, 1H, trans-6-H), 5.63-5.81 (m, 1H, 5-H), 6.48 (ddd, $J_{2,1}$ = 4 Hz, $J_{2,1'}$ = 3 Hz, $J_{2,3}$ = 7 Hz, 1H, 2-H), 6.97 (s, 1H, 4-H oder 5-H v. Imidazol), 7.41 (t, J = 7 Hz, 2H, Benzoyl-H), 7.57 (t, J =

7 Hz, 1H, Benzoyl-H), 7.63 (s, 1H, 4-H oder 5-H v. Imidazol), 7.72 und 7.82 (je mc, je 2H, Phthalimid-H), 7.97 (d, J = 7 Hz, 2H, Benzoyl-H), 8.34 (s, 1H, 2-H v. Imidazol).

IR (Film): 3158 w, 3160 m, 3065 m, 3030 w, 3008 w, 2980 m, 2959 m, 2927 w, 1770 (s, C=O), 1705 (vs, C=O), 1640 m, 1599 m, 1580 m, 1465 s, 1458 m, 1385 vs, 1320 vs, 1282 vs, 1222 vs, 1172 m, 1105 vs, 1068 s, 1021 s, 998 s, 959 s, 922 s, 870 m, 833 m, 750 vs, 710 vs, 651 s, 530 s cm^{-1}.

MS (80 eV, 120°C): m/e = 475 (M^+, 7%), 348 ($M^+-C_4H_3N_2OS$, 11%), 347 (7%), 306 (8%), 242 (7%), 226 (13%), 225 (57%), 200 (10%), 160 (8%), 148 (9%), 130 (8%), 105 ($C_6H_5CO^+$, 100%), 79 (10%), 78 ($C_6H_6^+$, 9%), 77 ($C_6H_5^+$, 16%), 60 (COS^+, 12%).

$C_{25}H_{21}N_3O_5S$ Ber. 475.12018 Gef. 475.12059 (MS)

$C_{25}H_{21}N_3O_5S$ (475.52) Ber. C 63.15 H 4.45 N 8.84
Gef. C 62.08 H 4.65 N 8.60

$[\alpha]_D^{20}$ = -49.9 (c = 1.8, $CHCl_3$)

(R)-6-Benzoyloxy-4-phthalimido-hex-1-en (148)

Eine Lösung von 15.3 g (51.0 mmol) Tri-n-butylzinnhydrid (97%ig, Aldrich) in 1500 ml abs. Toluol wurde im Dreihalskolben mit aufgesetztem Rückflußkühler unter Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt. Dazu tropfte man bei 111°C innerhalb von 90 Min. 15.30 g (32.18 mmol) in 250 ml Toluol gelöstes 147. Nach 4 Std. gab man noch einmal 4.10 g (ca. 14.5 mmol) Tri-n-butyl-

zinnhydrid zu und erhitzte weitere 16 Std. am Rückfluß. DC (Ea/H = 1:2): R_F 0.47 (148), 0.14 und 0.33 (Verunreinigungen), 0.24 (147). Nach Abkühlen wurde das Solvens i. Vak. entfernt, der Rückstand in Hexan/Acetonitril (200 ml, 1:1) aufgenommen, nach intensivem Schütteln abgetrennt und die Hexanphase noch dreimal mit je 50 ml Acetonitril extrahiert. Nach Einrotieren der vereinigten Acetonitrilphasen reinigte man das erhaltene Rohprodukt durch Flashchromatographie. Es verblieben nach Trocknung der eluierten Fraktionen im HV (5 Std. bei 50°C) 9.19 g (81.7%) farbloser, extrem viskoser Sirup.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.15-2.31, 2.50-2.74, und 2.77-2.95 (je m, 1H, 2H bzw. 1H, 3-H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 4.28 (ddd, $J_{6,6'}$ = 12 Hz, $J_{6,5}$ = 4 Hz, $J_{6,5'}$ = 8 Hz, 1H, 6-H), 4.42 (dt, $J_{6',6}$ = 12 Hz, $J_{6',5}$ = $J_{6',5}$ = 5.5 Hz, 1H, 6'-H), 4.58 (mc, 1H, 4-H), 4.99 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.07 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.74 (mc, 1H, 2-H), 7.34 (t, J = 7 Hz, 2H, Benzoyl-H), 7.49 (t, J = 7 Hz, 1H, Benzoyl-H), 7.66 und 7.78 (je mc, je 2H, Phthalimid-H), 7.93 (d, J = 7 Hz, 2H, Benzoyl-H).

IR (Film): 3070 w, 3041 w, 2965 und 2935 w, 1770 s, 1710 vs, 1642 w, 1602 w, 1583 w, 1469 m, 1451 m, 1393 s, 1371 s, 1337 m, 1317 m, 1275 vs, 1278 m, 1113 s, 1071 m, 1029 m, 998 w, 922 m, 875 w, 715 vs, 535 w cm^{-1}.

MS (80 eV, 60°C): m/e = 349 (M^+, 3%), 308 ($M^+-C_3H_5^+$, 7%), 200 (11%), 187 (12%), 186 (100%), 130 (5%), 105 ($C_6H_5CO^+$, 17 %), 77 ($C_6H_5^+$, 10%), 76 (9%).

$C_{21}H_{19}NO_4$ Ber. 349.1314 Gef. 349.1316 (MS)

$C_{21}H_{19}NO_4$ (349.39) Ber. C 72.19 H 5.48 N 4.01
Ber. C 71.61 H 5.31 N 4.03

$[\alpha]_D^{20} = -79.1$ (c = 2.1, $CHCl_3$)

(R)-3-Phthalimidohex-5-en-1-ol (149)

1.00 g (2.86 mmol) 148 wurden in 50 ml Methanol zusammen mit 4 g Kaliumcarbonat 48 Std. bei Raumtemp. gerührt, anschließend filtriert, einrotiert, in 40 ml Chloroform aufgenommen und mit Wasser geschüttelt. Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Solvens i. Vak. lieferte 0.58 g (82.7%) 149 als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.00, 2.30, 2.53 und 2.86 (je mc, je 1H, 2-H, 2'-H, 4-H, 4'-H), 2.67 (s, 1H, OH), 3.51 (mc, 2H, 1-H, 1'-H), 4.51 (mc, 1H, 3-H), 4.93 (d, J = 11 Hz, 1H, cis-6-H), 5.02 (d, J = 17 Hz, trans-6-H), 5.61-5.79 (m, 1H, 5-H), 7.65 und 7.76 (je mc, je 2H, Phthalimid-H).

IR (Film): 3460 (s, br., OH), 3080 w, 2962 m, 2935 m, 2882 m, 1771 s, 1710 vs, 1470 m, 1400 s, 1370 vs, 1340 s, 1090 s, 1060 s, 922 s, 869 m, 726 s, 535 m cm^{-1}

(R)-4-Amino-6-benzoyloxyhex-1-en (150)

1.60 g (4.58 mmol) 148 und 0.28 g (5.6 mmol) Hydrazinhydrat wurden in 40 ml Ethanol 4 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach Ab=

kühlung verdünnte man mit 100 ml Ether, saugte ab und rotier= te das Solvens i. Vak. ab. Der Rückstand wurde in 50 ml Ether aufgenommen, mit 1N Natronlauge (10 ml) und Wasser gewaschen, getrocknet (wenig $NaSO_4$) und einrotiert. Umkristallisation des erhaltenen Festkörpers (0.91 g, 90.2%) aus $CHCl_3$/Hexan lieferte farblose Nadeln mit Schmp. 98-99°C.

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.49, 1.97 und 2.43 (je mc, 1H 1H bzw. 2H, 3-H, 3'-H, 5-H, 5'-H), 3.66 (mc, 2H, 6-H, 6'-H), 4.40 (mc, verbreitert, 1H, 4-H), 5.16 (d, $J_{1,2}$ = 10 Hz, 1H, cis-1-H), 5.18 (d, $J_{1',2}$ = 17 Hz, 1H, trans-1-H), 5.84 (mc, 1H, 2-H), 6.19 (s, breit, 2H, NH_2), 7.41 (d, J = 7 Hz, 1H, Benzoyl-H), 7.48 (t, J = 7 Hz, 2H, Benzoyl-H), 7.73 (t, J = 7 Hz, 2H, Benzoyl-H).

IR (KBr): 3415 m und 3302 s (NH), 3080 w, 3020 w, 2957 m, 2936 w, 2906 w, 2865 w, 1630 vs, 1603 w, 1570 w, 1535 s, 1450 m, 1321 w, 1309 w, 1290 w, 1058 m, 1032 m, 1000 m, 928 m, 803 w, 702 s cm^{-1}.

Zusammenfassung

1. Der aus D-Mannit 8 über 1,2:5,6-Diacetonmannit 9 zugänglich (R)-Isopropylidenglycerinaldehyd 10 vereinigt sich mit Organometallen zu den diastereomeren Alkoholen 11 (anti, erythro) und 12 (syn, threo), wobei in der Regel 11 bevorzugt gebildet wird. Der Produktüberschuß zugunsten von 11 läßt sich durch die Wahl des Metallkations beeinflussen: Lithium - und Magnesiumorganyle sind wesentlich unselektiver als etwa Organotitan - oder Organozinkverbindungen. Mit letzteren lassen sich Diastereomerenverhältnisse bis 90:10 erzielen.

2. Die bei der Addition beobachtete Diastereofacialität kann mit einem Felkin-Anh-Übergangszustand in Einklang gebracht werden, aus dem durch Si-Angriff des Nucleophils (ul-Topizität) das u-Produkt 11 hervorgeht. Die gleichzeitige Sechsring-Chelatisierung des Metallkations mit den Sauerstoffen der Carbonylgruppe und der ß-ständigen Alkoxygruppe (im Dioxolanring) ist nach den sterischen Gegebenheiten nicht auszuschließen und widerspricht in diesem Fall auch nicht der Vorhersage des Felkin-Anh-Modells.
Die Addition von Phenyltitantriisopropylester stellt mit der überwiegenden Bildung des syn-Produktes 12f eine Ausnahme dar. Der hierbei erfolgte Re-Angriff auf die Carbonylgruppe kann mit einer Fünfring-Chelatisierung unter Beteiligung des α-Sauerstoffs von 10 erklärt werden.

3. Die Enantiomerenreinheit der durch präparative HPLC-Tren=nung im Multigramm-Maßstab zugänglichen, diastereomerenrei=nen anti-Addukte 11a, 11b und 11e wurde durch NMR-spektro=skopische Untersuchung der nach Umsetzung mit 22 erhaltenen Ester 23 überprüft (Mosher-Analyse). Demnach kann eine Teil=racemisierung bei den durchgeführten nukleophilen Additio=nen an 10 ausgeschlossen werden.

4. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration des neu entstan=denen Chiralitätszentrums in 11/12a,b,c,e und f erfolgte durch Drehwertvergleich nach Abbau zu literaturbekannten α-Hydroxycarbonsäure-Derivaten oder 1,2-Diolen. Als Zwi=schenverbindungen wurden dabei die als wertvolle Synthese=bausteine anzusehenden α-Benzyloxyaldehyde 28 und 29 erhal=ten.

5. In 11 ist eine homochirale erythro-1,2-Diol-Struktur vor=gegeben. Durch konfigurationserhaltende Umwandlung der Isopropyliden-Einheit von 11 zur Epoxidfunktion (53) und und anschließender Spaltung mit Organocupraten können - sofern die gewünschten Substituenten R^1 und R^2 stabile Organometalle bilden - nahezu beliebige chirale 1,2-Di-O-Strukturen des allgemeinen Typs 50 hergestellt werden. Aufgrund der Enantiotopie von R^1 und R^2 in 50 erhält man den jeweiligen optischen Antipoden ent-50 durch Vertau=schung der beiden Substituenten, die dann nur in umgekehr=ter Reihenfolge einführt werden müssen.

6. Unter Anwendung dieses Prizips wurden die beiden Alkohole 52a und 54a synthetisiert und über 74 und 77c in die Enantiomeren des Borkenkäfer-Lockstoffes endo-Brevicomin (35) umgewandelt; die Gesamtausbeute ab 10 betrug dabei 9% bzw. 10%. Das diastereomere (-)-exo-Brevicomin {(-)-1} konnte über die durch Mitsunobu-Inversion von 52a bzw. 54a erhaltenen threo-Verbindungen 55 bzw. 56 in 3-4%iger Gesamtausbeute ab 10 synthetisiert werden, (+)-exo-Brevicomin ist über 60b zugänglich.
Somit können alle vier möglichen Strukturisomeren dieses Pheromons aus einer chiralen Vorstufe (10) hergestellt werden.

7. Die Monotosylierung der 1,2-Glykole 26 und 27 erfolgt -entgegen allen Erwartungen - nicht vollkommen regioselektiv an der primären OH-Gruppe; vielmehr entstehen stets auch zwischen 3 und 7% der sekundären Tosylate 67 (68), die mit analytischer HPLC nachgewiesen bzw. isoliert wurden. Den Konsequenzen für Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit der Folgeprodukte muß entsprechende Beachtung geschenkt werden; dies gilt besonders dann, wenn erythro/threo-Gemische umgesetzt werden (vgl. hierzu Kap. 6.4).

8. Die optische Reinheit der zu den Stereoisomeren von 1 und 35 führenden Zwischenstufen wurde durch Mosher-Analysen und den Vergleich von Drehwerten eindeutig nachgewiesen. Die optische Drehung von exo-Brevicomin, in der Literatur

mit Werten bis zu 84° (Ether) angegeben, muß nach den vorliegenden Untersuchungen auf 69±3° korrigiert werden.

9. Das u.a. im Fliegenpilz (Amanita muscaria) enthaltene, cholinerg wirkende Alkaloid L(+)-Muscarin (2) kann ebenfalls als chirales (erythro)-1,2-Diol-Derivat aufgefaßt werden. Seine Synthese gelang aus 11a/12a via Glykol 103, Epoxid 106 und Alkohol 99. Die Gesamtausbeute (incl. Diastereomerentrennung durch fraktionierte Kristallisation von 103/104 und Reinigung der Zwischenstufen) beträgt 15% (8 Stufen ab 10) bzw. 8.4% (10 Stufen ab D-Mannit) und ist damit wesentlich höher als bei bisher bekannten enantioselektiven Synthesen.

10. Das für die analoge Synthese von D(-)-Muscarin verwendbare ent-103 wurde aus D-Glucose über das Epoxid 112 hergestellt. Dieser Weg ermöglicht zwar einen allgemeinen Zugang zu Verbindungen des Typs ent-103 oder ent-26, kann aber hinsichtlich Stufenzahl und Ausbeute nicht mit der Synthese aus 10 konkurrieren.

11. Durch Mitsunobu-Reaktion lassen sich 11 und 12 in die Phthalimido-Derivate 124 und 125 umwandeln, aus denen die als wertvolle Synthese-Bausteine zu betrachtenden Phthalimid-geschützen, chiralen α-Aminoaldehyde 133 zugänglich sind. Jones-Oxidation lieferte die Phthalimidocarbonsäuren 134, anschließende Hydrazinolyse die freien D-α-Aminosäuren 118.

Nach dieser Methode ließen sich neben Alanin, Aminobutter=säure und Norvalin auch die ungesättigten Aminosäuren Allyl=glycin und Vinylglycin herstellen. Bemerkenswerterweise sind die Aldehyde 133 -im Gegensatz zu ihren literatur=bekannten Boc- oder Cbz-geschützten Analoga konfigurations=stabil.

Aus 131e wurden durch Deoxygenierung an C-2 die Verbin=dungen 148, 149 und 150 hergestellt, die als chirale Äquivalente der 3-Aminoglutarsäure interessante Bausteine für β-Lactam-Synthesen sind.

12. Die bei allen Synthesen mit 11/12 naturgemäß anfallenden Trennprobleme können vielfach durch fraktionierte Kristal=lisation gelöst werden. Daneben wurden für die Gemische von 11/12 und nahezu aller Folgestufen Bedingungen gefunden, die die bequeme Auftrennung der Isomeren durch präparative HPLC ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. J. Mulzer, Nachr. Chem. Techn. 32, 798 (1984)
2. R. M. Silverstein, R. G. Brownlee und T. E. Bellas, Science 159, 889 (1968)
3. C. H. Eugster, Adv. Org. Chem. 2, 427 (1960)
4. M. Kinoshita, S. Aburaki, M. Wada und S. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan 46, 1279 (1973)
5. R. C. Anderson und B. Fraser-Reid, Tetrahedron Lett. 1978, 3233
6. R. H. Green und P. F. Lambeth, Tetrahedron Lett. 39, 1687 (1983)
7. Übersichten: a) A. Pfenninger, Synthesis 1986, 89; b) K. B. Sharpless und T. R. Verhoeven, Aldrichim. Acta 12, 63 (1979)
8. C. R. Johnson und M. R. Barbachyn, J. Am. Chem. Soc. 106, 2459 (1984)
9. A. E. Sherk und B. Fraser-Reid, J. Org. Chem. 47, 932 (1982)
10. E. Hardegger und F. Lohse, Helv. Chim. Acta 40, 2383 (1957)
11. B. Fraser-Reid, Acc. Chem. Res. 8, 192 (1975)
12. S. Hanessian, Acc. Chem. Res. 12, 159 (1979)
13. D. Seebach und E. Hungerbühler, Modern Synthetic Methods Vol. 1, (Herausg. R. Scheffold), Salle/Sauerländer, Frankfurt a. Main 1980
14. H. O. L. Fischer und E. Baer, Helv. Chim. Acta 17, 622 (1934)
15. H. O. L. Fischer und E. Baer, J. Biol. Chem. 128, 463 (1939)

16. a) G. J. McGarvey, M. Kimura, T. Oh und J. M. Williams, J. Carbohydr. Chem. 3, 125 (1984) b) J. Jurczak, S. Pikul und T. Bauer, Tetrahedron 42, 447 (1986)

17. J. Mulzer, Nachr. Chem. Techn. 32, 146 (1984)

18. B. Pressman, L. Anderson und H. Lardy, J. Am. Chem. Soc. 72, 2404 (1950)

19. D. Seebach und V. Prelog, Angew. Chem. 94, 696 (1982)

20. D. J. Walton, Can. J. Chem. 45, 2921 (1967)

21. K. Mori, Tetrahedron 32, 1979 (1976)

22. Y. Ohgo, J. Yoshimura, M. Kono und T. Sato, Bull. Chem. Soc. Japan 42, 2957 (1969)

23. M. Delton und G. Yuen, J. Org. Chem. 33, 2473 (1968)

24. a) L. Hough, Chem. and Industry 1951, 406; L. Hough, J. Chem. Soc. 1953, 3066; b) C. H. Heathcock, S. D. Young, J. P. Hagen, M. C. Pirrung, C. T. White und D. vanDerveer, J. Org. Chem. 45, 3846 (1980)

25. K. Suzuki, Y. Yuki und T. Mukaiyama, Chem. Lett.1981, 1529

26. Übersicht: M. T. Reetz, Angew. Chem. 96, 542 (1984)

27. B. Weidmann und D. Seebach, Angew. Chem. 95, 12 (1983)

28. M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann und R. Peter, Angew. Chem. Int. Ed. 19, 1011 (1980)

29. T. Hyiama, Y. Okude, K. Kimura und H. Nozaki, Bull. Chem. Soc. Japan 55, 561 (1982)

30. F. Sato, Y. Kobayashi, O. Takahashi, T. Chiba, Y. Takeda und M. Kusakabe, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 1636

31. K. Mead und T. L. Macdonald, J. Org. Chem. 50, 422, (1985)

32. W. R. Roush, A. E. Walts und L. K. Hoong, J. Am. Chem. Soc. 107, 8186 (1985)

33. R. W. Hoffmann, A. Endesfelder und H. J. Zeiss, Carbohydr. Res. 123, 320 (1983)

34 T. Harada und T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1981, 1109

35 D. J. Cram und F. A. A. Elhafez, J. Am. Chem. Soc. 74, 5828 (1952)

36 D. J. Cram und K. R. Kopecky, J. Am. Chem. Soc. 81, 2748 (1959)

37. W. C. Still und J. H McDonald, Tetrahedron Lett. 21, 1031 (1980)

38. M. Cherest, H. Felkin und N. Prudent, Tetrahedron Lett. 1968, 2201

39. H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn und G. Wipff, Tetrahedron 30, 1563 (1974)

40. N. T. Anh und O. Eisenstein, Nouv. J. Chim. 1, 61 (1977)

41. M. T. Reetz, K. Kessler, S. Schmidtberger, B. Wenderoth, R. Steinbach, Angew. Chem. 95, 1007 (1983)

42. J. A. Dale, G. L. Dull und H. S. Mosher, J. Org. Chem. 34, 2543 (1969)

43. M. Asami und T. Mukaiyama, Chem. Lett. 1983, 93

44. K. Mislow, R. E. O'Brien und H. Schaeffer, J. Am. Chem. Soc. 84, 1940 (1962)

45. P. A. Levene und H. L. Haller, J. Biol. Chem. 79, 475, (1928)

46. P. A. Levene und H. L. Haller, J. Biol. Chem. 77, 555, (1928)

47. W. A. Bonner, J. Am. Chem. Soc. 74, 3131 (1952)

48. P. Levue, J. Biol. Chem. 113, 153 (1936)

49. R. M. Silverstein, J. Chem. Educ. 45, 794 (1968)

50. H. Börner, "Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz", 5. Aufl., S. 166, Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart 1983

51. D. L. Wood, L. E. Brownlee, B. Ewing, W. D. Bedard, P. E. Tildon, K. Mori, G. B. Pitman und P. R. Hughes, Science 192, 896 (1976)

52. F. V. Schurig, R. Weber, G. J. Nicholsen, A. C. Oehlschlager, H. Pierce, A. M. Pierce, J. H. Borden und L.C. Ryker, Naturwiss. 70, 92 (1983)

53. U. Kohnle und J. P. Vite, Naturwiss. 71, 47 (1984)

54. Auswahl: a) T. Cohen und M. Bhupathy, Tetrahedron Lett. 24, 4163 (1983); b) S. Danishefsky, W. H. Pearson und D. F. Harvey, J. Am. Chem. Soc. 106, 2455 (1984); Racematspal= tung: P. E. Sum und L. Weiler, Can. J. Chem. 57, 1475 (1979)

55. K. Mori, Tetrahedron 30, 4223 (1974)

56. H. H. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 1977, 732

57. K. Mori und Y.-B. Seu, Liebigs Ann. Chem. 1986, 205

58. Y. Masaki, K. Nagata, Y. Serizawa und K. Kaji, Tetrahedron Lett. 23, 5553 (1982)

59. a) R. J. Ferrier und P. Prasit, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1983, 1645; b) R. J. Ferrier, P. Schmidt und P. C. Taylor, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, 301

60. R. Bernardi, C. Fuganti und P. Grasselli, Tetrahedron Lett. 22, 4021 (1981)

61. C. Fuganti, P. Grasselli, G. Pedrocchi-Fantoni, S. Servi und C. Zirotti, Tetrahedron Lett. 24, 3753 (1983)

62. M. Larcheveque und J. Lalande, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 83

63. F. Sato, O. Takahashi, T. Kato und Y. Kobayashi, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1985, 1638

64. B. D. Johnston und A. C. Oehlschlager, J. Org. Chem. 47, 5384 (1982)

65. P. G. M. Wuts und S. S. Bigelow, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 736

66. D. S. Matteson und K. M. Sadhu, J. Am. Chem. Soc. 105, 2077 (1983)

67. K. Mori und Y.-B. Seu, Tetrahedron 41, 3429 (1985)

68. O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1

69. Auswahl: a) T. Matsui, K. Mori und M. Matsui, Tetrahedron Lett. 1979, 1976 b) Y. Kawakami, T. Asai, K. Umeyama und Y. Yamashita, J. Org. Chem., 3581 (1982); M. E. Conolly, F. Kersting und T. Dollery, Prog. Cardiovasc. Dis. 19, 203 (1976)

70. z. B. L. F. Wiggins, Methods Carbohyd. Chem. 2, 188 (1969)

71. Persönliche Mitteilung von Herrn Prof. Mulzer

72. H. Bollinger und C. H. Eugster, Helv. Chim. Acta 54, 2704 (1971)

73. P. Catalfomo und C.H. Eugster, Helv. Chim. Acta 53, 848 (1971)

74. a) H. Becker, Pharmazie in unserer Zeit 1983, 111
b) A. Bresinsky und H. Besl, "Giftpilze. Ein Handbuch für Apotheker, Ärzte und Biologen", Wissenschaftliche Verags= gesellschaft mbH, Stuttgart 1985 c) G. Kuschinsky, H. Lüllmann, T. Peters "Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie", 9. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1981

75. z. B. W. C. Still und J. Schneider, J. Org. Chem. 45, 3375 (1980)

76. vgl. z. B. S. S. Ko, L. L. Klein, K. P. Pfaff und Y. Kishi, Tetrahedron Lett. 23, 4415 (1982)

77. a) E. Hardegger, H. Furter und J. Kiss, Helv. Chim. Acta 41, 2401 (1958) b) S. Pochet und T. Huynh-Dinh, J. Org. Chem. 47, 193 (1982)

78. A. M. Mubarak und D. M. Brown, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 809

79. S. D. Rychnovsky und P. A. Bartlett, J. Am. Chem. Soc. 103, 3963 (1981)

80. R. Amouroux, B. Gerin und M. Chastrette, Tetrahedron Lett. 23, 4341 (1982)

81. W. Glen, G. Myers, G. Grant, J. Chem. Soc. 1951, 2568

82. R. L. Whistler und W. C. Lake, Methods Carbohyd. Chem. 6, 286 (1972)

83. a) M. W. Monahan, M. S. Amoss, H. A. Anderson und W. Vale, Biochemistry 12, 4616 (1973) b) D. H. Coy, J. A. Vilchez-Martinez und A. V. Schally, J. Med. Chem. 19, 423 (1976) c) C. B. Pert, A. Pert, J. K. Chang und B. T. W. Fong, Science 194, 330 (1976)

84. a) G. A. Thomas, A. I. Scott und R. I. Baxter, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1983, 971 b) H. Kuzuhara und S. Emoto, Tetrahedron Lett. 1975, 1853

85. M. Konda, T. Oh-ishi und S. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 25, 69 (1977)

86. J. P. Greenstein, M. Winitz, "Chemistry of the Amino Acids", Wiley & Sons, New York, London, 1961

87. a) V. Chaplar, G. Comisso und V. Sunic, Synthesis 1981, 85 b) S. Yamada, T. Oguri und T. Shioiri, Journ. Chem. Soc., Chem. Comm. 1976, 136 c) U. Schöllkopf, Pure Appl. Chem. 55, 1799 (1983)

88. J. N. Fitzner, R. G. Shea, J. E. Fankhauser und P. B. Hopkins, J. Org. Chem. 50, 417 (1985)

89. F. Effenberger, U. Burkard und J. Willfahrt, Liebigs Ann. Chem. 1986, 314

90. P. J. Maurer, T. Hiroki und H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc. 106, 1095 (1984)

91. a) M. Flavin und C. J. Slaughter, J. Biol. Chem. 235, 1112 (1960); b) I. B. Posner und M. Flavin, J. Biol. Chem. 247, 6402 (1972); c) R. R. Rando, Biochemistry 13, 3859 (1974)

92. a) J. E. Baldwin, S. Haber, C. Hoskins und L. Kruse, J. Org. Chem. 42, 1239 (1977); b) D. Vyas, Y. Chiang und T. Doyle, J. Org. Chem. 49, 2037 (1984)

93. a) P. Friis, P. Helboe und P. Larsen, Acta Chem. Scand., Ser. B, B28, 317 (1974); b) A. Afzali-Ardakani und H. Rapoport, J. Org. Chem. 45, 4817 (1980)

94. Übersicht: D. Tourwe, Janssen Chimica Acta 3, 3 (1985)

95. H. Umezawa, Enzyme Engineering 6, 11 (1982)

96. a) A. Ito, R. Takahashi und Y. Baba, Chem. Pharm. Bull. 23, 3081 (1975); b) D. H. Rich, E.T. Sun und A. S. Bopara, J. Org. Chem. 43, 3624 (1978); c) D. H. Rich, E. T. Sun und E. Ulm, J. Med. Chem. 23, 27 (1980); d) M. M. Hann, P. G. Sammes, P. D. Kennewell und J. B. Taylor, J. Chem. Soc., Perkin I 1982, 307; e) J. Zemlicka und M. Murata, J. Org. Chem. 41, 3317 (1976); f) M. Narita, M. Otsuka,

S. Kobayaski, M. Ohno, Y. Umezawa, H. Morishima, S. Saito, T. Takita und H. Umezawa, Tetrahedron Lett. 23, 525 (1982) g) J. A. Fehrentz, Synthesis 1983, 676

97. a) C. F. Stanfield, J. E. Parker und P. Kanellis, J. Org. Chem. 46, 4799 (1981); b) D. A. Evans, J. M. Takacs, und K. M. Hurst, J. Am. Chem. Soc. 101, 371 (1979); c) K. E. Rittle, C. F. Homnick, G. S. Ponticello und B. E. Evans, J. Org Chem. 47, 3016 (1982); d) Y. Hamada und T. Shioiri, Chem. Pharm. Bull. 30, 1921 (1982)

98. a) M. Chmielewski, J. Jurczak und A. Zamojski, Tetrahedron 34, 2977 (1978); b) A. Banaszek, B. Szechner, J. Mieczkowski und A. Zamojski, Rocz. Chem. 50, 105 (1976) (zitiert aus Lit.[68]).

99. Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie, Hauptwerk, 4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin 1918, Bd.4: a) S. 385; b) S.408

100. S. Black und N. G. Wright, J. Biol. Chem. 212, 39 (1954)

101. S. M. Birnbaum, L. Levintow, R. B. Kingsley und J. P. Greenstein, J. Biol. Chem. 194, 455, 486 (1952)

102. J. D. White, M. Kang und B. G. Sheldon, Tetrahedron Lett. 24, 4539 (1983)

103. a) G. B. Payne, J. Org. Chem. 27, 3819 (1962); b) C. H. Behrens, S. Y. Ko, K. B. Sharpless und F. J. Walker, J. Org. Chem. 50, 5687 (1985); c) E. Hungerbühler und D. Seebach, Helv. Chim. Acta 64, 687 (1981)

104. a) K. Okano, T. Izawa und M. Ohno, Tetrahedron Lett. 24, 217 (1983); b) M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y. Wang und T. Izawa, J. Am. Chem. Soc. 103, 2405 (1981)

105. a) D. H. Barton und S. W. McCombie, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1975, 1574; b) J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish und D. D. Newman-Evans, J. Org. Chem. 46, 4863 (1981)

106. a) W. Bunge in "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl-Müller), Bd. 1/2, 4. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart 1959; b) L. F. Fieser und M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Wiley Interscience, J. Wiley, New York, Vol. 1-12; d) T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley, New York 1981

107. K. Nützel in "Methoden der Organischen Chemie" (Houben-Weyl-Müller), Bd. 13/2a; 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart 1959

108. W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923 (1978)

109. V. Meyer, "Praxis der Hochleistungs-Flüssigchromatographie", 3. Aufl., Diesterweg/Salle/Sauerländer, Frankfurt a. Main 1984

110. C. Heathcock, M. Pirrung, J. Lampe, C. Buse und S. Young, J. Org. Chem. 46, 2290 (1981)

111. R. S. Monson, "Advanced Organic Synthesis", Academic Press, New York/London 1976

112. H. Holloway, Chem. and Industry 1962, 214

113. O. Lammer, Freie Universität Berlin, unveröffentlicht; Racemat: H. C. Brown, J. Org. Chem. 1981, 930;

114. A. H. Beckett und A. F. Casy, J. Chem. Soc. 1955, 900

115. J. C. Sheehan, D. W. Chapman, R. W. Roth, J. Am. Chem. Soc. 74, 3822 (1952)

Lebenslauf

19. August 1957	geboren in München
September 1963 bis Juli 1967	Volksschule in München
September 1967 bis Juni 1976	Besuch des Adolf-Weber-Gymnasiums in München
Mai 1976	Reifeprüfung
WS 1976	Immatrikulation an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Fach Chemie/ Diplom
November 1979	Diplom-Chemiker-Vorprüfung
November 1981	Mündliches Diplom-Chemiker-Hauptexamen
Januar bis Oktober 1982	Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der Universität München unter Anleitung von Prof. Dr. Johann Mulzer
Januar 1983	Beginn der Dissertation unter Weiterführung des Diplomthemas am Institut für Organische Chemie der Universität Düsseldorf
ab April 1984	Fortsetzung der Dissertation am Institut für Organische Chemie der FU Berlin

Assistententätigkeit:

SS und WS 1983	Mediziner-Praktikum
SS und WS 1984	Biologen-Praktikum
ab SS 1985	Organisch-chemisches Grundpraktikum